

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS E MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Thales Carvalho Rodrigues*
Antônio Maria Queiroga Araújo*
Matheus Souto Ramos*
Rodrigo Zuchetti Jardim*
Sabrina Rabelo Silva*
Lauro Cesar da Silva Maduro**

Resumo

Medicamentos genéricos que possuem equivalência farmacêutica dispõem da mesma formulação, teor de fármaco e via de administração do considerado medicamento de referência. No entanto, podem apresentar variações físico-químicas. Assim sendo, o artigo tem como objetivo analisar se esses fármacos apresentam a mesma segurança e qualidade do medicamento de referência. Para esse estudo, foi feito uma revisão narrativa de 10 artigos científicos que trabalhavam com testes físico-químicos para averiguar a equivalência entre medicamentos de referência e genéricos, como: testes de peso padrão, dureza, friabilidade, dissolução, desintegração e de doseamento, com os padrões estabelecidos pela farmacopeia brasileira de 2010. Os resultados demonstraram que a maioria dos genéricos cumpriu o padrão de qualidade para todos os testes realizados, mesmo que houvesse uma maior variação comparado com os de referência. Conclui-se que, em relação aos parâmetros físico químicos, há equivalência farmacêutica entre o medicamento genérico e o de referência. mas não, garantindo-a.

Palavras-chave: Medicamento Genérico, Medicamento de Referência, Bioequivalência, Controle de Qualidade.

Abstract

Generic drugs that have pharmaceutical equivalence have the same formulation, drug content and administration route as the reference drugs. However, they can present physicochemical variations. Therefore, the article aims to analyze whether these drugs have the same safety and quality as the reference drug. For this study, a narrative review of 10 scientific articles that worked with physicochemical tests was carried out to verify the equivalence between reference and generic drugs, such as: standard

*Bacharel em Farmácia - Universidade Vale do Rio Doce

**Doutor. Docente do curso de Farmácia -
Universidade do Vale do Rio Doce

weight, hardness, friability, dissolution, disintegration and dosage tests, with the standards established by the 2010 Brazilian pharmacopeia. The results showed that most generics met the quality standard for all tests performed, even if there was a greater variation compared to the reference. In conclusion, in the relation to physical chemical parameters there is pharmaceutical equivalence between the generic and the reference drugs, but without guaranteeing it.

Keywords: Generic Drug, Reference Drug, Bioequivalence, Quality Control.

Introdução

Medicamentos que têm equivalência farmacêutica entre si são aqueles que possuem a mesma formulação farmacêutica, mesmo teor de princípio ativo e mesma via de administração. Contudo podem se diferenciar em seus excipientes, tanto na escolha dos mesmos, quanto da quantidade, sendo que essa formulação pode e deve ser testada por meio de testes qualitativos e quantitativos, que visam mimetizar *in vitro* à ação do fármaco *in vivo* (SHARGEL & YU, 1999 OMS, 1999). Se o fármaco testado tiver resultados satisfatórios, isso pode ser um indicativo de que ele pode ter a mesma biodisponibilidade do outro medicamento, todavia isso não pode ser garantido sem o estudo de biodisponibilidade propriamente tido. (STORPIRTIS *et al*, 2013).

Com intuito de democratizar os tratamentos medicamentosos, em 1999, foi criada a lei dos medicamentos genéricos, que padroniza o que é um genérico e também o torna cerca de 30% mais barato. A implementação dessa lei só foi possível graças às quebras de patentes promovidas pelo governo. (BRASIL, 1999).

A lei dos genéricos, além de, garantir um melhor preço, também, garante que os medicamentos genéricos passem por testes físico-químicos, e tenha a sua equivalência farmacêutica comprovada, o objetivo é que os medicamentos em questão, tenham a mesma qualidade e segurança do medicamento de referência, reforçando assim que os genéricos podem ser intercambiáveis. (QUENTAL, 2008).

Para isso, a empresa que se predispõe a fabricação de um medicamento genérico, deve padronizar sua linha de montagem com todo o pro-

cesso farmacotécnico necessário, além de garantir o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF). É importante salientar que é permitido que os processos de fabricação sejam diferentes, em algumas etapas, como por exemplo: diferentes fabricantes de matérias primas, diferentes equipamentos, diferentes excipientes, desde que isso não afete a bioequivalência do medicamento. (STORPIRTIS *et al*, 2013; BRASIL, 2019).

Devido a essas diferenças no método de fabricação, o medicamento genérico pode apresentar comprometimento nas suas características físico-químicas, causando diferenças na biodisponibilidade, atrapalhando o tratamento e consequentemente anulando a intercambialidade com o medicamento de referência (STORPIRTIS *et al*, 2013).

Então torna-se imperativo, uma especial atenção no desenvolvimento da cadeia de produção e da escolha do processo farmacotécnico, selecionando com cuidado, todos os excipientes, e se atentando com possíveis interações com o princípio ativo, como: alteração de solubilidade, absorção, etc. (FERREIRA *et al*, 2013).

Mas até que ponto, se pode confiar nos processos de produção dos medicamentos genéricos atualmente no mercado nacional?

O Brasil possui a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que é o órgão responsável pela fiscalização da produção e do monitoramento dos genéricos através de testes de qualidade. O processo de fiscalização consiste na escolha de amostras em lotes de medicamentos genéricos. Nessas amostras são realizados testes laboratoriais como: Peso padrão, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento e dissolução. Tudo isso, visando buscar evidências, que o medicamento genérico se comportará identicamente ao seu medicamento de referência.

O presente trabalho visou realizar um levantamento teórico sobre os dados fornecidos pela comunidade científica acadêmica, a respeito dos testes de equivalência farmacêutica de medicamentos genéricos no mercado nacional, assim como sua intercambialidade com os medicamentos de referência.

Metodologia

Esse trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de dissertar sobre a qualidade da equivalência farmacêutica dos medicamentos genéricos, de maneira a contribuir com a fundamentação teórica sobre a temática, colaborando com a resposta da questão norteadora: “Os medicamentos genéricos e os de referência são intercambiáveis?”. A busca dos artigos foi realizada entre o período de 12 de abril a 10 de maio de 2021, se deu através das plataformas SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Para a estratégia de busca foram utilizados descritores da plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sendo eles: “Medicamento Genérico”, “Equivalência Terapêutica”, “Medicamento de Referência” e “Controle de qualidade”.

Foram levantados os artigos que continham estes descritores em qualquer um dos índices de busca.

A busca inicial identificou 190 trabalhos, posteriormente, cada um dos títulos e resumos foram lidos, após essa leitura foram selecionados 10 artigos por conveniência.

Após essa etapa, os resultados apresentados nos artigos selecionados foram estudados e compilados nas seguintes categorias: teste de peso padrão; teste de dureza; teste de friabilidade; teste de desintegração; teste de dissolução; e teste de doseamento. Por se tratar de uma revisão narrativa da literatura não foi necessária a submissão do projeto ao comitê de ética.

Resultados e Discussão

O teste de peso padrão é um indicativo que correlaciona o peso do comprimido com a quantidade do princípio ativo descrita no rótulo, é permitido até duas unidades fora dos limites descritos, porém, nenhuma poderá estar duas vezes acima ou abaixo do indicado. O limite de variação, em relação ao peso médio, é de 10% para comprimidos de 80 mg ou menos, de 7,5% para comprimidos de 80 mg a 250 mg e de 5% para comprimidos acima de 250 mg. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Segundo RODRIGUES TJ, ÁLVARES ACM (2017) garantir o peso correto das fórmulas é de extrema importância, pois isso assegura a dose efetiva do medicamento, e consequentemente, a eficácia do tratamento. FERREIRA *et al* (2013), ainda complementa, dizendo que comprimidos com pesos dentro dos parâmetros determinados é um indicativo que o processo de fabricação foi feito adequadamente.

Em todos os 10 artigos compilados, os comprimidos cumpriram os parâmetros de qualidade. (Tabela 1). Porém, quando analisado a variação dos medicamentos de referência e os medicamentos genéricos, os genéricos, mesmo que dentro dos parâmetros determinados, apresentaram uma variação maior. Essa variação entre genéricos e referência pode ser explicada pelo uso de diferentes tipos de excipientes, porém, não foram feitos testes estatísticos que comprovem que essa variação é relevante para a eficiência do tratamento.

Outro fator que pode explicar essa variação, são diferentes métodos de fabricação, como por exemplo: tipos de compressão. Com os resultados satisfatórios os medicamentos genéricos testados apontam ao primeiro indício de equivalência farmacêutica.

Tabela 1 - Peso Padrão

MATSUTANI <i>ET AL</i>	RODRIGUES E ALVARES	OLIVEIRA E CAMPOS	CORREIA, L. F. <i>ET AL</i>	PEREIRA <i>ET AL</i>
DICLOFENACO DE SÓDIO	CLORIDRATO DE METFORMINA	IBUPROFENO	HCTZ	HCTZ
50MG	1G	600MG	25MG	25MG
DP = ±7,5%	DP = ±5%	DP = ±5%	DP = ±7,5%	DP = ±7,5%
R1 = 220,0MG C.V = ±0,64%	R1 = 1060MG C.V = ±1,55%	R1 = 945MG C.V = ±0,7%	R1 = 110,9MG C.V = ±1,7%	R1 = 112MG C.V = ±2,41%
G1 = 282,0MG C.V = ±1,20%	G1 = 1083MG C.V = ±3,67%	G1 = 872MG C.V = ±1%	R2 = 108,7MG C.V = ±1,6%	G1 = 108MG C.V = ±1,29%
G2 = 196,0MG C.V = ±5,06%			G1 = 112,53MG C.V = ±2,5%	G2 = 127MG C.V = ±2,12%
			G2 = 120,2MG C.V = ±2,2%	

ARAKAKI, V. L. F.	FERREIRA <i>ET AL</i>	CAMARA <i>ET AL</i>	RIGOBELLO <i>ET AL</i>	BRUM <i>ET AL</i>
HCTZ	HCTZ	ENALAPRIL	PROPRANOLOL	PARACETAMOL
25MG	25MG	20MG	40MG	750MG
DP = ±7,5%	DP = ±7,5%	DP = ±7,5%	DP = ±7,5%	DP = ±5%
R1 = 109,5MG C.V = ±2,54%	R1 = 110mg C.V = ±2,73%	R1 = 200,45mg C.V = ±0,71%	R1 = 197,96mg C.V = ±1,14%	R1 = 828,1mg C.V = ±0,997%
G1 = 106,8MG C.V = ±2,30%	G1 = 121mg C.V = ±2,48%	R2 = 200,85mg C.V = ±0,61%	R2 = 196,32mg C.V = ±4,26%	G1 = 840,1mg C.V = ±1,070%
G2 = 149,35MG C.V = ±2,08%	G2 = 83MG C.V = ±1,2%	R3 = 201,90MG C.V = ±0,71%	G1 = 201,77mg C.V = ±1,16%	G2 = 875,6mg C.V = ±0,769%
G3 = 117,95MG C.V = ±2,96%	G3 = 123MG C.V = ±1,63%	G1 = 175,95MG C.V = ±3,08%	G2 = 198,99mg C.V = ±4,44%	G3 = 841,6MG C.V = ±0,604%
G4 = 125,15MG C.V = ±2,97%		G2 = 178,65MG C.V = ±2,62%		
		G3 = 180,75MG C.V = ±1,93%		

R1: Referência 1; R2: Referência 2; R3: Referência 3; G1: Genérico 1; G2: Genérico 2; G3: Genérico 3; DP: Desvio Padrão; C.V: Coeficiente de Variação.

O teste de dureza consiste na resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Esse teste é feito submetendo o comprimido à ação de um aparelho que mede a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Como explicado por ANSEL (2000), esse teste visa determinar se os comprimidos são resistentes a abrasões, choques mecânicos oriundos dos processos de produção, de transporte, de armazenamento, de distribuição e de manuseio.

A Farmacopeia brasileira, (2010), explica que o teste é meramente informativo, porém determina um parâmetro para o teste, onde os comprimidos devem

suportar, sem rompimento, a uma força de mínima de 30 Nêutrons ou 3kgf.

FERREIRA et al, (2013), explica que apesar do teste ser informativo, ele é importante pois ajuda na determinação de algumas variáveis no processo produtivo, como: a escolha do tipo de compressão, na formulação da fórmula farmacêutica, e até no excipiente utilizado. E esse processo deve ser mais criterioso, quando o ativo apresentar baixa compressibilidade, pois isso pode provocar alterações na dureza, na friabilidade e na desintegração do comprimido.

Os resultados se mostraram satisfatórios (Tabela 2), mostrando bastante semelhança entre os genéricos e os medicamentos de referência.

Tabela 2 - Teste de dureza

MATSUTANI <i>ET AL</i>	RODRIGUES E ALVARES	OLIVEIRA E CAMPOS	CORREIA, L. F. <i>ET AL</i>	PEREIRA <i>ET AL</i>
DICLOFENACO DE SÓDIO	CLORIDRATO DE METFORMINA	IBUPROFENO	HCTZ	HCTZ
50MG	1G	600MG	25MG	25MG
> 3KGF	> 3KGF	*	> 3KGF	> 3KGF
R1 = 14,00 KGF	R1 = 37,42 KGF	*	R1 = 3,5 KGF	R1 = 3,5 KGF
G1 = 13,20 KGF	G1 = 40,86 KGF	*	R2 = 3,24 KGF	G1 = 3,4 KGF
G2 = 11,40 KGF		*	G1 = 4,31 KGF	G2 = 4,9 KGF
			G2 = 4,42 KGF	

ARAKAKI, V. L. F.	FERREIRA <i>ET AL</i>	CAMARA <i>ET AL</i>	RIGOBELLO <i>ET AL</i>	BRUM <i>ET AL</i>
HCTZ	HCTZ	ENALAPRIL	PROPRANOLOL	PARACETAMOL
25MG	25MG	20MG	40MG	750MG
> 3KGF	> 3KGF	> 3KGF	*	> 3KGF
R1 = 1,42 KGF	R1 = 3,5	R1 = 30,59 Kgf	*	R1 = 35,271984
G1 = 1,83 KGF	G1 = 5,5	R2 = 30,56 Kgf	*	G1 = 25,645863
G2 = 1,12 KGF	G2 = 2,5	R3 = 30,59 KGF	*	G2 = 32,865454
G3 = 2,03 KGF	G3 = 4,0	G1 = 30,56 KGF	*	G3 = 35,057843
G4 = 2,54 KGF		G2 = 30,53 KGF		
		G3 = 30,56 KGF		

R1: Referência 1; R2: Referência 2; R3: Referência 3; G1: Genérico 1; G2: Genérico 2; G3: Genérico 3.

* Teste não realizado.

O teste de friabilidade possibilita determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). PEIXOTO, *et al*, (2005), diz que o teste visa analisar a integridade da fórmula farmacêutica através da quantidade de peso perdida dos comprimidos submetidos a intempéries do dia-a-dia, como: transporte, estocagem, quedas etc.

A Farmacopeia brasileira de 2010 determina que

o peso possa variar até 1.5% do descrito na embalagem do produto.

Todos os medicamentos analisados atenderam as normas de qualidade quanto a esse parâmetro. (Tabela 3). Sendo assim, os resultados positivos dos genéricos evidenciam o cumprimento de mais uma etapa no processo de comprovação da intercambialidade entre os mesmos e os medicamentos de referência.

Tabela 3 - Teste de friabilidade

MATSUTANI <i>ET AL</i>	RODRIGUES E ALVARES	OLIVEIRA E CAMPOS	CORREIA, L. F. <i>ET AL</i>	PEREIRA <i>ET AL</i>
DICLOFENACO DE SÓDIO	CLORIDRATO DE METFORMINA	IBUPROFENO	HCTZ	HCTZ
50MG	1G	600MG	25MG	25MG
*	*	V= +1,5%	V= +1,5%	V= +1,5%
*	*	R1= 0,21%	R1= 0,15%	R1 = 0,27%
*	*	G1= 0,11%	R2 = 0,07%	G1 = 0,28%
*			G1 = 0,25%	G2 = 1,27%
			G2 = 0,08%	

ARAKAKI, V. L. F.	FERREIRA <i>ET AL</i>	CAMARA <i>ET AL</i>	RIGOBELLO <i>ET AL</i>	BRUM <i>ET AL</i>
HCTZ	HCTZ	ENALAPRIL	PROPRANOLOL	PARACETAMOL
25MG	25MG	20MG	40MG	750MG
V= +1,5%	V= +1,5%	*	V= +1,5%	V= +1,5%
R1= 0,1%	R1= 0,288%	*	R1= 0,33%	R1= 0,02
G1= 0,1%	G1= 0,229%	*	R2= 0,21%	G1= 0,19
G2= 0,15%	G2= 0,360%	*	G1= 0,26%	G2= 0,01
G3= 0,175%	G3= 0,237%	*	G2= 0,25%	G3= 0,02
G4= 0,3%		*		
		*		

R1: Referência 1; R2: Referência 2; G1: Genérico 1; G2: Genérico 2; G3: Genérico 3; V: Variação.

* Teste não realizado.

A desintegração de um comprimido está relacionada com a sua possível taxa de absorção, biodisponibilidade e janela terapêutica. Esse parâmetro pode se alterar devido a vários fatores, como por exemplo, o uso de excipientes diluidores em sua composição, como a lactose, que ao entrar em contato com água se dilui liberando o princípio ativo. Outro fator é a concentração desses diluidores que podem acarretar alterações no tempo de desintegração. (PERREIRA *et al*, 2020).

Os parâmetros são determinados pelas monografias oficiais de cada produto. O teste visa determinar se os comprimidos se desintegraram no tempo correto, liberando o fármaco para posterior absorção, não podendo sobrar fragmentos dos comprimidos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Os resultados são descritos em porcentagem. Todos os analitos se desintegraram em tempo hábil, não deixando resíduos. (Tabela 4).

Tabela 4 - Teste de desintegração

MATSUTANI <i>ET AL</i>	RODRIGUES E ALVARES	OLIVEIRA E CAMPOS	CORREIA, L. F. <i>ET AL</i>	PEREIRA <i>ET AL</i>
DICLOFENACO DE SÓDIO	CLORIDRATO DE METFORMINA	IBUPROFENO	HCTZ	HCTZ
50MG	1G	600MG	25MG	25MG
45MIN	30MIN	30MIN	30MIN	30MIN
R1 = 100%	R1 = 100%	R1 = 100%	R1 = 100%	R1 = 100%
G1 = 100%	G1 = 100%	G1 = 100%	R2 = 100%	G1 = 100%
G2 = 100%			G1 = 100%	G2 = 100%
			G2 = 100%	

ARAKAKI, V. L. F.	FERREIRA <i>ET AL</i>	CAMARA <i>ET AL</i>	RIGOBELLO <i>ET AL</i>	BRUM <i>ET AL</i>
HCTZ	HCTZ	ENALAPRIL	PROPRANOLOL	PARACETAMOL
25MG	25MG	20MG	40MG	750MG
30MIN	30MIN	30MIN	*	30MIN
R1 = 100%	R1 = 100%	R1 = 100%	*	R1 = 100%
G1 = 100%	G1 = 100%	R2 = 100%	*	G1 = 100%
G2 = 100%	G2 = 100%	R3 = 100%	*	G2 = 100%
G3 = 100%	G3 = 100%	G1 = 100%	*	G3 = 100%
G4 = 100%		G2 = 100%		
		G3 = 100%		

R1: Referência 1; R2: Referência 2; R3: Referência 3; G1: Genérico 1; G2: Genérico 2; G3: Genérico 3; G4: Genérico 4, * Teste não realizado.

O teste de dissolução, quantifica o teor do fármaco ativo que irá se dissolver no meio de dissolução em um tempo específico. O resultado é dado em porcentagem em relação à quantidade descrita no rótulo do produto (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Os valores de referência variam de substância para substância.

Segundo diversos autores, como ROCHA *et al*, (2015), o teste de dissolução é relevante em análises farmacêuticas, pois quantifica a concentração do fármaco que estará disponível para a absorção, onde a baixa solubilidade de alguns fármacos pode ser fator limitante na etapa de desenvolvimento farmacotécnico, pois pode limitar a absorção do mesmo. (FERNANDES, 2003).

Apesar de um teste de extrema importância para a determinação da equivalência farmacêutica, dos trabalhos levantados somente seis o realizaram, uma das possibilidades que pode explicar é a possível falta de aparelhagem nos laboratórios onde foram feitos os experimentos, ou pela falta de tempo hábil para a confecção dos mesmos.

Apesar disso, os que realizaram o teste constataram que ambos os tipos de medicamentos obtiveram resultados satisfatórios (Tabela 5). Com perfis de dissolução próximos a 100% no tempo determinado. Trazendo mais um indicativo para a equivalência farmacêutica entre os medicamentos.

Tabela 5 - Teste de dissolução

MATSUTANI <i>ET AL</i>	RODRIGUES E ALVARES	OLIVEIRA E CAMPOS	CORREIA, L. F. <i>ET AL</i>	PEREIRA <i>ET AL</i>
DICLOFENACO DE SÓDIO	CLORIDRATO DE METFORMINA	IBUPROFENO	HCTZ	HCTZ
50MG	1G	600MG	25MG	25MG
80%/45MIN	80%/45MIN	*	60%/30MIN	*
R1 = 97,44%	R1 = 99,03%	*	R1 = 88,16%	*
G1 = 98,70%	G1 = 98,3%	*	R2 = 91,05%	*
G2 = 107,05%			G1 = 83,43%	*
			G2 = 83,99%	

ARAKAKI, V. L. F.	FERREIRA <i>ET AL</i>	CAMARA <i>ET AL</i>	RIGOBELLO <i>ET AL</i>	BRUM <i>ET AL</i>
HCTZ	HCTZ	ENALAPRIL	PROPRANOLOL	PARACETAMOL
25MG	25MG	20MG	40MG	750MG
*	60%/30MIN	*	75%/30MIN	80%/30MIN
*	R1 = 86,8%	*	R1 = 91,35%	R1 = 91,85%
*	G1 = 95,2%	*	R2 = 94,00 %	G1 = 99,38%
*	G2 = 92,1%	*	G1 = 95,75%	G2 = 95,82%
*	G3 = 91,1%	*	G2 = 93,19%	G3 = 102,11%
*		*		
		*		

R1: Referência 1; R2: Referência 2; G1: Genérico 1; G2: Genérico 2; G3: Genérico 3.

* Teste não realizado.

O teste de uniformidade de doses unitárias possibilita avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Esse é o teste mais importante das técnicas físico químicas, ele visa garantir a administração de doses unitárias corretas, garantindo a janela terapêutica adequada (GIL, 2010), e evitando possíveis problemas relacionados à toxicidade ou subdosagem (MATSUTANI e MITRAU, 2017). Os parâmetros são determinados pelas monografias oficiais de cada produto.

A maioria dos comprimidos atenderam os parâmetros de qualidade (tabela 6), porém, os genéricos G3 e G4 testados pelo autor ARAKAKI, V. L. F., 2018, demonstraram valores abaixo sendo 84,19% e 88,50%, respectivamente, tendo em vista uma janela de variância de +/- 7%. Colocando em risco a janela terapêutica desses medicamentos, podendo ocasionar uma subdosagem, conseqüentemente, não atingindo os efeitos necessários para o tratamento. Além de ser um indicativo que o medicamento falhou no teste de equivalência farmacêutica.

Tabela 6 - Teste de doseamento

MATSUTANI <i>ET AL</i>	RODRIGUES E ALVARES	OLIVEIRA E CAMPOS	CORREIA, L. F. <i>ET AL</i>	PEREIRA <i>ET AL</i>
DICLOFENACO DE SÓDIO	CLORIDRATO DE METFORMINA	IBUPROFENO	HCTZ	HCTZ
50MG	1G	600MG	25MG	25MG
V= ±10%	V= ±10%	V= ±10%	V= ±7%	V= ±7%
R1 = 99,66% (-0,33%)	R1 99,03% (-0,07%)	R1 = 104,6% (+4,6%)	R1 = 106,63% (+6,63%)	R1 = 104,87% (+4,87%)
G1 = 101,96% (- 1,96%)	G1 = 98,30 (-1.7%)	G1=98,3% (-0,07%)	R2 = 96,32% (-3,68%)	G1 = 101,82% (+1,82%)
G2 = 108,08% (+8,08%)			G1 = 100,16% (+0,16%)	G2 = 99,73% (-0,27%)
			G2 = 98,83% (-1,17%)	

ARAKAKI, V. L. F.	FERREIRA <i>ET AL</i>	CAMARA <i>ET AL</i>	RIGOBELLO <i>ET AL</i>	BRUM <i>ET AL</i>
HCTZ	HCTZ	ENALAPRIL	PROPRANOLOL	PARACETAMOL
25MG	25MG	20MG	40MG	750MG
V= ±7%	V= ±7%	*	V= ±10%	V= ±5%
R1 = 99,06% (-0,94%)	R1 = 94,07% (-5,93%)	*	R1 = 104,72% (+4,72%)	R1 = 98,99%
G1 = 98,49% (-1,51%)	G1 = 95,22% (-4,78%)	*	R2 = 102,06% (+2,06%)	G1 = 98,87%
G2 = 99,28% (-0,72%)	G2 = 95,37% (-4,63%)	*	G1 = 106,86% (+6,86%)	G2 = 100,44%
* G3 = 84,19% (-15,81%)	G3 = 94,28% (-5,72%)	*	G2 = 103,17% (+3,17%)	G3 = 94,64%
* G4 = 88,50% (-11,45%)		*		

R1: Referência 1; R2: Referência 2; G1: Genérico 1; G2: Genérico 2; G3: Genérico 3; G4: Genérico 4; V: Variação;

* Teste fora do parâmetro; * Teste não realizado.

Esse resultado reprobatório do estudo feito por ARAKAKI, V. L. F., 2018 pode ser explicado por uma falha nos processos de pesagem dos pós, mistura e compressão. Ou por uso de instrumentos analíticos descalibrados. Além de falha no controle de qualidade referente ao recebimento e testagem da matéria prima e entrega do produto final

A maioria dos dados aqui analisados apresentaram evidências laboratoriais de equivalência farmacêutica, segundo os parâmetros de controle de qualidade da farmacopeia brasileira 2010, esses dados contribuíram para a demonstração da possibilidade da intercambialidade entre medicamento de referência e medicamentos genéricos. Todavia, casos descritos por ARAKAKI, V. L. F., 2018 mostram que descuidos, diferentes técnicas de produção ou até mesmo o uso de diferentes excipientes na produção de medicamentos, podem ocasionar o não cumprimento de parâmetros de equivalência farmacêutica.

Outros estudos, também demonstram a intercambialidade dos medicamentos genéricos, como é o caso de Mahle et al. (2007), que avaliaram o perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida referência, similar e dois genéricos comercializados no Brasil, com os resultados se mostrando satisfatórios perante os parâmetros, de dissolução segunda farmacopeia, evidenciando assim a equivalência farmacêutica entre os medicamentos em questão.

Portanto, é seguro dizer que os medicamentos genéricos e de referência serão intercambiáveis, se as indústrias obedecerem às normas técnicas e especificações, além das boas práticas de fabricação de medicamentos.

Vale ressaltar que nenhum dos autores dos testes realizados, citou o nome dos laboratórios, onde as amostras foram produzidas.

Considerações Finais

A intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência é de interesse público, uma vez que os primeiros, em geral, são mais baratos, nos artigos estudados foram encontradas fundamentações teóricas que corroboram a equivalência farmacêutica acerca dos medicamentos genéricos e de referência, por meio de testes quantitativos e qualitativos.

Portanto, esses testes asseguram dose efetiva do medicamento, determinam se os comprimidos são resistentes a choques mecânicos, verificam a integri-

dade da fórmula farmacêutica através da quantidade de peso perdida quando submetidos a condições do dia-a-dia, determinam se desintegraram no tempo correto, liberando o fármaco para posterior absorção, quantificam o teor do fármaco ativo que irá se dissolver em um tempo específico e sua concentração que estará disponível para absorção, avaliam a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificam se a quantidade é uniforme nas unidades testadas, para garantir a administração de doses unitárias corretas, respectivamente.

Diante disso, os resultados demonstraram que apenas dois genéricos, não cumpriram o valor de variação máxima permitida no teste de uniformidade de doses, responsabilizando descuidos, diferentes técnicas de produção ou até mesmo o uso de diferentes excipientes na produção de medicamentos, embora que no geral os resultados dos testes se demonstraram satisfatórios em todos os outros, assegurando que os medicamentos genéricos e de referência serão intercambiáveis, se as indústrias obedecerem às especificações.

Referências Bibliográficas

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN J. R. L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. **In: Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos.** 6 a ed. São Paulo: Premier, 175-250, 2000.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. FARMACOPEIA BRASILEIRA, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010b.

ARAKAKI, V. L. F.; Avaliação comparativa de parâmetros físico-químicos de comprimidos de hidroclorotiazida 25mg. **Faculdades Integradas De Ourinhos**, São Paulo, 2018.

BRASIL. **Lei Federal Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.** que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, 10 de fevereiro de 1999; 178o da Independência e 111o da República.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, dispõe

sobre Boas Práticas de fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 de ago. 2019b.

BRUM, T. F.; LAPORTA L. V.; JÚNIOR, F. R. P.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, M. R.; Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 2012;33(3):373-378 ISSN 1808- 4532 Santa Maria, RS, Brasil, 2012.

CÂMARA, R. P.; BATISTA, T. N. V.; LANNA, L.; ROYOM, V. de A.; avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de enalapril: referência, genérico e similar, dispensados na rede pública e privada na cidade de montes claros –mg.; **Ciências Biológicas da UNIMONTES**. Montes Claros, 2014.

CORREIA, L. F.; GOUVÊA, M. M.; MACEDO, EL. V.; PE-REGRINO, C. A. de F.; MOURÃO, S. C. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro.; **Evaluation of pharmaceutical equivalence of hydrochlorothiazide tablets available in the Rio de Janeiro Market**; Santa Rosa, Niterói, Rio de Janeiro, 2015.

FERNANDES, T. R. P.; **Desenvolvimento farmacotécnico e validação de metodologia analítica para comprimidos revestidos à base de diclofenaco de potássio**. RECIFE – PE AGOSTO DE 2003.

FERREIRA, T. F.; MOURÃO, A. S. R.; RIBEIRO, L. A. L.; FREITA, M. B. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 2013;34(1):63-68 ISSN 1808- 4532. Faculdade Pitágoras de Belo Horizonte, 2013.

GIL, E.S. Métodos de Identificação In: GIL, E.S. et. al., **Controle Físico-químico de Qualidade de Medicamentos**. 3a Ed. São Paulo: Pharmabooks, p. 155-176, 2010.

MAHLE F, et al. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.** 2007;28(3):265-71.

MATSUTANI, G. C.; MITRAUD, C. S. Avaliação da qualidade e teste de dissolução de comprimidos de diclofenaco de sódio.; *Quality Evaluation and Dissolution Test of Diclofenac Sodium From Tets*. Universidade de Mogi das Cruzes **Revista Científica UMC Mogi das Cruzes**, v. 2,

n. 2, ISSN 2525-5250. Mogi das Cruzes, agosto, 2017.

OLIVEIRA, V. C. B.; CAMPOS, R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. *Equivalence studies of pharmaceutical tablets of ibuprofen*. **Cadernos da Escola de Saúde Acadêmica do curso de Farmácia das Faculdades Integradas do Brasil – UNIBRASIL**. Rua Clara Nunes, 46 – Santa Cândida – 82640-060 – Curitiba – Paraná, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE — *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority*. **Geneva**: [s.n.], 1999.

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.

PEREIRA, F. S.; TEODORO, E. I. S.; SILVA, T. P.; CHIERRITO, D.; TESTON, A. P. M.; MELLO, J. C. P.; ARAÚJO, D. C. M. Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida. *Pharmaceutical equivalence analysis of generic and similar hydrochlorothiazide tablets*. ISSN 2525-8761 38499. **Brazilian Journal of Development Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v. 6, n.6, p.38499-38512 jun. 2020.

QUENTAL, C.; ABREU, J.C.; BOMTEMPO, J.V.; GADDELHA, C.A.G. **Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional**.v.13, p.619-628, 2008.

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. Disponível em <Http://www.uem.br/acta> ISSN printed: 1679-9291 **ISSN on-line: 1807-8648 Acta Scientiarum Health Sciences** Doi: 10.4025/actascihealthsci.v35i1.12307. Maringá, v. 35, n. 1, p. 85- 90, Jan.-Jun, 2013.

ROCHA, A. C. C.; SILVA, E. R.; BRAGA, R. R.; Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propanolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil. *Physico-chemical quality control of Propanolol Hydrochloride tablets dispensed by the Popular Pharmacy Program in Brazil*. **Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ)**, cam-

pus Realengo, RJ *Autor correspondente: raquel.braga@ifrj.edu.br 2015.

RODRIGUES, T. J.; ÁLVARES, A. C. M. Estudo comparativo das propriedades físico- químicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no interior de Goiás. **Rev. Cient. Sena Aires**. 2017; 6(2): 126-33.

SHARGEL, L. & YU, A.B.C. – *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4a. ed. Stamford: **Appleton & Lange**, 1999. 768p.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; Crisálida M. VILANOVA, C. M.; **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas**. São Paulo 2013.