

The image features a central blue wireframe sphere composed of numerous small dots connected by thin lines, creating a mesh-like structure. This sphere is set against a background of concentric, semi-transparent blue circles. Scattered throughout the background are various faint, light blue letters and symbols, including 'BN', 'F', 'Y', 'R', 'S', 'J', 'ADVE', and '0'. The overall color palette is a range of blues, from light to dark.

Artigos Originais



Avaliação comparativa da qualidade de formulações de cloridrato de amitriptilina disponíveis no mercado brasileiro

Pamela Cristina Camargo Mauricio*; Rodrigo Batista de Almeida**; Lucélia Magalhães da Silva**

*Graduanda do Curso de Farmácia, Instituto Federal do Paraná (IFPR), Palmas-PR, Brasil.

**Docentes do Curso de Farmácia, Instituto Federal do Paraná (IFPR), Palmas-PR, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: lucelia.silva@ifpr.edu.br

Palavras-chave

Amitriptilina
Equivalência Farmacêutica
Perfil de Dissolução

Keywords

Amitriptyline
Pharmaceutical
Equivalence
Dissolution Profile

Resumo: A depressão é caracterizada pela perda ou diminuição de interesse e prazer pela vida, pelo sentimento de tristeza e baixa autoestima, gerando angústia e prostração, cansaço excessivo, dores no corpo, ansiedade e insônia. O cloridrato de amitriptilina é um antidepressivo tricíclico, um fármaco de grande eficácia no tratamento da depressão, comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo um medicamento de grande importância no mercado farmacêutico. Nesse contexto, a equivalência farmacêutica tem como objetivo promover testes comparativos de qualidade entre o medicamento referência e o medicamento teste. Assim, o objetivo deste estudo foi comparar a qualidade de comprimidos de amitriptilina disponíveis no mercado, classificados como medicamentos genéricos e de referência, por meio de análises farmacopeicas. As análises quantitativas foram realizadas por espectrofotometria no ultravioleta. As amostras analisadas apresentaram qualidade adequada quanto aos testes de determinação de peso, desintegração, uniformidade de doses unitárias, doseamento e dissolução, estando em conformidade com os parâmetros farmacopeicos e apresentando eficácia e segurança de uso assegurada. Entretanto, na comparação dos perfis de dissolução, a amostra referência de 75 mg apresentou valores próximos a 80% de dissolução em menos de 15 minutos, enquanto para as amostras genérico de 75 mg e referência de 25 mg foram necessários tempos próximos a 60 minutos para atingir esse valor. Para comparação dos perfis, foi calculado o fator de semelhança (f_2) entre as amostras AxB e AxC, os quais foram 10,58 e 30,65, respectivamente. Assim, as amostras não demonstraram equivalência farmacêutica nas condições testadas.

Comparative Evaluation of the Quality of Amitriptyline HCl Formulations Available on the Brazilian Market

Abstract: Depression is characterized by the loss or decrease of interest and pleasure in life, the feeling of sadness and low self-esteem, generating anguish and prostration, excessive tiredness, body aches, anxiety and insomnia. Amitriptyline hydrochloride is a tricyclic antidepressant, a highly effective drug in the treatment of depression, proven by considerable clinical studies, and a medicine of great importance in the pharmaceutical market. In this context, pharmaceutical equivalence aims to promote comparative quality tests between the reference medicine and the test medicine. Therefore, the objective of this study was to compare the quality of amitriptyline tablets available on the market, classified as generic and reference medicines, through pharmacopoeial analyses. Quantitative analyzes were carried out using ultraviolet spectrophotometry. The proven samples presented adequate quality in terms of weight determination, disintegration, uniformity of unit doses, dosage and dissolution tests, complying with pharmacopoeial parameters and presenting guaranteed efficacy and safety of use. However, when comparing the dissolution profiles, the 75 mg reference sample presented values close to 80% dissolution in times less than 15 minutes, while the 75 mg generic and 25 mg reference samples required close to 60 minutes to achieve this value. To compare the profiles, the similarity factor (f_2) between samples AxB and AxC was calculated, which were 10.58 and 30.65, respectively. Therefore, the samples did not demonstrate pharmaceutical equivalence under the conditions tested.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



Introdução

A depressão apresenta-se como causa iminente da redução da qualidade de vida das pessoas, englobando as esferas físicas, psicológicas e sociais e sendo classificada como uma das dez doenças mais debilitantes em todo mundo (MEDEIROS *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020). A doença é capaz de intervir em processos biológicos relacionados a coagulação, regulação neuroendócrina, inflamação, sono e apetite, podendo estar relacionada com a morte prematura dos pacientes e casos de suicídio (GOLD; MACHADO-VIEIRA; PAVLATOU, 2015; SILVA *et al.*, 2020).

A depressão pode acontecer sem causa aparente, entretanto, pessoas que passaram por eventos estressantes têm maior probabilidade de desenvolver a doença, sendo as mulheres mais propensas do que os homens. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2023), estima-se que a depressão atinge 3,8% da população, incluindo 5% dos adultos (4% dos homens e 6% das mulheres) e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. Entre mulheres grávidas e mulheres que acabaram de dar à luz, o índice de acometimento é de 10% (SILVA, 2012; FERNANDES *et al.*, 2012; WHO, 2023).

O manejo farmacológico da depressão se dá pelo uso de antidepressivos, os quais possuem várias classes, como inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, entre outras. Como exemplos de fármacos, temos fluoxetina, paroxetina, citalopram, imipramina, clomipramina, amitriptilina, venlafaxina, entre outros medicamentos (MEDAWAR; MATHEUS, 2012; DUARTE, *et al.*, 2014).

Os antidepressivos tricíclicos apresentam como efeito terapêutico a inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina, aumentando a quantidade de neurotransmissores na sinapse. Esses fármacos podem bloquear diversos receptores, como os histaminérgicos H1, os al-adrenérgicos e os receptores colinérgicos muscarínicos. Podem provocar efeitos adversos como ressecamento dos olhos e da boca, taquicardia, tremores, constipação, sonolência e ganho de peso. Os principais representantes desta classe são os princípios ativos: imipramina, clomipramina, amitriptilina e nortriptilina (CRUZ *et al.*, 2020; FERREIRA, *et al.*, 2022).

O cloridrato de amitriptilina é um fármaco antidepressivo tricíclico derivado de dibenzilcicloheptan, estruturalmente semelhante às fenotiazinas, contendo um sistema de anel tricíclico com um substituinte de alquilamina no anel central. Esse fármaco apresenta-se como um pó branco, quase branco ou cristais incolores, sendo facilmente solúvel em água e álcool etílico, sendo encontrado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, sendo o Amytril® o medicamento referência, disponível nas apresentações de 25 mg e 75 mg e, conforme a bula, é indicado para depressão e enurese noturna, possuindo propriedades ansiolíticas e sedativas (FERREIRA, *et al.*, 2022; BRASIL, 2019; AMYTRIL®).

As formulações farmacêuticas são constituídas, em geral, por fármacos e outros componentes, chamados por adjuvantes farmacotécnicos, os quais são adicionados para facilitar o manuseio, melhorar a aparência física, estabilidade e desintegração (no caso de comprimidos e cápsulas). É necessário cuidado em relação aos excipientes, pois embora sejam chamados inertes, podem interferir na liberação e, conseqüentemente, na absorção do fármaco. Desse modo, para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, são indispensáveis testes de controle de qualidade (STORPIRTIS *et al.*, 1999).

Medicamentos são produtos farmacêuticos elaborados com finalidades terapêuticas, profiláticas, curativas ou paliativas. A qualidade desses produtos representa uma área de preocupação sanitária, pois paralelo ao avanço tecnológico e surgimento de novos medicamentos, os quais foram responsáveis pela melhoria geral da qualidade de vida da população, cresceu também a venda de fármacos adulterados/ falsificados (ZAPPAROLI CASTRO MELO *et al.*, 2020; NASCIMENTO *et al.*, 2022).

O controle de qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação que engloba a coleta de amostras, as especificações, a execução de testes, a organização, a documentação e os procedimentos de liberação. Assim, o controle assegura a execução de testes relevantes e necessários para liberação segura de matérias-primas e produtos para comercialização (BRASIL, 2022).

Os medicamentos equivalentes farmacêuticos são produtos que possuem mesma forma



farmacêutica, via de administração e substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Para definição desses medicamentos, são necessários estudos de equivalência farmacêutica, os quais destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio de análise comparativa entre o medicamento teste e o medicamento de referência. Os testes realizados incluem ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos que constam na monografia do medicamento da Farmacopeia Brasileira ou em outro compêndio oficial (BRASIL, 2010).

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos de cloridrato de amitriptilina, classificados como medicamentos de referência e genérico, disponíveis no mercado farmacêutico, realizando testes de físico-químicos e comparando os seus perfis de dissolução.

Metodologia

Materiais e reagentes

As amostras de medicamentos genérico e referência contendo cloridrato de amitriptilina (Amytril[®]) foram adquiridas em farmácias comerciais e Unidade Básica de Saúde na cidade de Palmas-PR. As amostras foram identificadas como A (produto de referência de 75 mg), B (produto genérico de 75 mg) e C (produto de referência de 25 mg). O padrão secundário de cloridrato de amitriptilina foi obtido em farmácia de manipulação na cidade de Palmas, PR, apresentando teor declarado de 100,28%.

Quanto aos equipamentos, foi utilizado desintegrador Alpha Life Science (Piracicaba, Brasil), dissolutor Alpha Life Science (Piracicaba, Brasil) e espectrofotômetro Zhoulin Bio-Spectrum Technology, SP-22 (Pequim, China).

Os reagentes utilizados foram fosfato dissódico Vetec (Rio de Janeiro, Brasil), ácido cítrico Neon (Suzano, Brasil) e ácido clorídrico Êxodo Científica (Sumaré, Brasil).

Determinação de peso

Foram utilizados 20 comprimidos de cada amostra, os quais foram pesados individualmente em balança analítica previamente calibrada. Após, foi realizada a determinação da variação percentual dos pesos dos comprimidos em relação à média (BRASIL, 2019).

Teste de desintegração

O teste foi realizado com 6 comprimidos de cada amostra, utilizando água destilada em temperatura de $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Os comprimidos foram submetidos à ação do desintegrador por 30 minutos. Decorrido este tempo, foram analisados a presença de comprimidos ou núcleos duros não desintegrados nos tubos do desintegrador (BRASIL, 2019).

Uniformidade de doses unitárias

O teste permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote de um medicamento e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. Para comprimidos revestidos com dosagem menor que 25 mg ou com a porcentagem em massa do ativo inferior a 25% da massa total da unidade farmacotécnica, deve-se realizar o teste de uniformidade de conteúdo, analisando 10 unidades farmacotécnicas individuais e calculando o valor de aceitação (VA) (BRASIL, 2019).

Doseamento

As amostras foram preparadas pesando e pulverizando 20 comprimidos. Após, foi pesado uma massa equivalente a 25 mg de ativo, a qual foi diluída em HCl 0,1 M de modo a obter uma solução na concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As absorvâncias das soluções resultantes foram determinadas em 239 nm, utilizando HCl 0,1 M para ajuste do zero (BRASIL, 2019).

Dissolução

Para o perfil de dissolução, foram utilizados 900 mL do meio de dissolução tampão fosfato pH



6,8: água (1:1), em temperatura de $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$. As coletas foram realizadas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos. Decorridos os tempos especificados, alíquotas de 10 mL foram retiradas de cada cuba, filtradas e diluídas em meio de dissolução até a concentração teórica de $11\text{ }\mu\text{g/mL}$. A quantidade de cloridrato de amitriptilina dissolvida no meio foi calculada comparando as leituras obtidas com a da solução padrão de cloridrato de amitriptilina, preparada na mesma concentração e solvente (JAPÃO, 2016).

Resultados e Discussão

Na realização de estudos comparativos de qualidade de medicamentos, utiliza-se o conceito da equivalência terapêutica definida conforme Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 31, de 11 de Agosto de 2010: dois medicamentos devem ser equivalentes terapêuticos, o que pode ser avaliado por teste de biodisponibilidade relativa (bioequivalência) e testes *in vitro* que comprovem a equivalência farmacêutica. Esta provém de um conjunto de testes e ensaios analíticos farmacopeicos, ou não, validados, que compare a qualidade farmacotécnica do medicamento teste e do referência/comparador, fornecendo assim, subsídios para a determinação da intercambialidade desses produtos (BRASIL, 2010; NETO, 2020)

Apesar da legislação determinar que os medicamentos só podem ser liberados para o mercado após a comprovação da sua qualidade, Messa *et al.* (2014) cita que existem estudos que relatam e vêm relatando inadequações em relação a qualidade de medicamentos, e que ainda há dúvidas em relação a qualidade de medicamentos similares.

Determinação de peso

O peso do comprimido está relacionado à quantidade de princípio ativo e excipientes utilizados na formulação. A regulação das máquinas de compressão é fator relevante nesse processo, podendo ocorrer variações de peso em um mesmo lote de comprimidos (RIBEIRO; ANDRADE; COUTO, 2018).

Os valores obtidos na determinação de peso dos comprimidos das amostras A, B e C estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Determinação de peso dos comprimidos das amostras A, B e C.

	Amostra A	Amostra B	Amostra C
maior peso (g)	0,3737	0,3799	0,1256
menor peso (g)	0,3673	0,3643	0,1205
peso médio (g)	0,3708	0,3714	0,1223
mais 5% (g)	0,3893	0,3899	
menos 5% (g)	0,3523	0,3528	
mais 7,5% (g)			0,1314
menos 7,5% (g)			0,1131
desvio padrão	0,0021	0,0048	0,0014
coeficiente de variação (%)	0,58	1,30	1,19
Conclusão	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, para comprimidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$, e com peso médio maior que 250 mg ou mais o limite de variação permitido é de $\pm 5,0\%$, podendo ter apenas duas unidades fora desse limite, mas nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Sendo



assim, todas as amostras testadas foram aprovadas neste parâmetro de qualidade.

Resultados semelhantes foram encontrados em análises de medicamentos similar, genérico e referência de comprimidos de metformina (RODRIGUES *et al.*, 2016) e de comprimidos de alprazolam 0,5 mg (NASCIMENTO *et al.*, 2016), com nenhum dos comprimidos analisados fora dos limites especificados pela farmacopeia brasileira.

Teste de desintegração

A desintegração é uma etapa crucial para a dissolução e posterior absorção do fármaco. O teste de desintegração é realizado utilizando um desintegrador, em condições experimentais específicas (meio de imersão, tempo e temperatura). Ao final do teste é observado se ocorreu a desintegração total dos comprimidos ou a presença de massa sem núcleo palpável (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013). A desintegração irregular ou ausente no tempo especificado influencia na dissolução dos comprimidos, podendo fazer com que sejam eliminados de forma inalterada, sem absorção e eficácia (MOISÉS, 2006). Os resultados do teste de desintegração podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados obtidos no teste de desintegração das amostras A, B e C.

Amostra	A	B	C
Tempo de desintegração	Todos os 6 comprimidos se desintegraram em até 8 minutos.	Todos os 6 comprimidos se desintegraram em até 13 minutos.	Todos os 6 comprimidos se desintegraram em até 8 minutos.
Conclusão	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (BRASIL, 2019), o tempo máximo permitido para desintegração de comprimidos de cloridrato de amitriptilina é de 15 minutos. Todos os comprimidos testados desintegraram antes do tempo limite, sendo aprovados neste teste.

Em um estudo similar a esse realizado com o cloridrato de amitriptilina, foram feitos testes físicos de comprimidos de ibuprofeno, relativos a peso médio e desintegração e os resultados relatados foram similares aos encontrados neste estudo (BIANCHI; SOUZA, 2012).

Em um outro estudo de equivalência farmacêutica, todos os comprimidos testados de dipirona, genéricos, referência e similares foram desintegrados inteiramente em menos de 30 minutos, sendo, portanto, aprovados nesse padrão (SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY, 2021).

Entretanto, uma aprovação na desintegração não garante a absorção do fármaco, por outro lado, a avaliação deste parâmetro é importante, pois se a desintegração não ocorrer, o fármaco apresentará problemas de absorção (CAZEDEY, 2012).

Uniformidade de doses unitárias

Os percentuais do teste de uniformidade de conteúdo, expressos em teor, estão apresentados na Tabela 3.

Segundo as especificações farmacopeicas, o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o valor de aceitação calculado para as 10 unidades testadas não for maior que 15.

Os testes de uniformidade realizados mostraram que as amostras apresentaram valores de aceitação entre 4,83 e 7,15, o que confere aprovação no teste, uma vez que cumpriram com o valor especificado, garantindo uniformidade do conteúdo de cloridrato de amitriptilina contido nos comprimidos.

Os resultados da uniformidade de conteúdo foram similares aos obtidos no estudo de avaliação da equivalência farmacêutica de diferentes formulações de captopril 25 mg comercializadas na região de Bom Despacho - MG, que avaliou formulações magistrais, similar, genérico e referência com captopril, sendo que todas as formulações analisadas foram aprovadas, encontrando teores



entre 90,90% e 102,93% e valores do VA abaixo de 15, certificando que cada unidade analisada possui a quantidade evidente de captopril por unidade farmacotécnica (FERREIRA, 2015).

Tabela 3 - Resultados do teste de uniformidade de doses unitárias das amostras A, B e C.

Unidade	Porcentagem em relação ao valor rotulado de cada amostra		
	A	B	C
1	99,30 %	96,85 %	101,20 %
2	97,96 %	96,85 %	96,76 %
3	99,52 %	97,96 %	100,09 %
4	97,96 %	96,85 %	102,31 %
5	97,74 %	93,74 %	100,53 %
6	97,74 %	98,63 %	98,75 %
7	101,52 %	95,30 %	98,09 %
8	99,30 %	95,74 %	100,75 %
9	96,19 %	94,41 %	95,65 %
10	94,63 %	92,63 %	96,54 %
média	98,19 %	95,90 %	99,07 %
desvio padrão	1,90 %	1,90 %	2,50 %
valor de aceitação (VA)	4,87	7,15	4,83

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Os resultados da uniformidade de conteúdo foram similares aos obtidos no estudo de avaliação da equivalência farmacêutica de diferentes formulações de captopril 25 mg comercializadas na região de Bom Despacho - MG, que avaliou formulações magistrais, similar, genérico e referência com captopril, sendo que todas as formulações analisadas foram aprovadas, encontrando teores entre 90,90% e 102,93% e valores do VA abaixo de 15, certificando que cada unidade analisada possui a quantidade evidente de captopril por unidade farmacotécnica (FERREIRA, 2015).

Doseamento

De acordo com a monografia do cloridrato de amitriptilina comprimidos descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (BRASIL, 2019), o teor de cloridrato de amitriptilina em comprimidos pode variar de 90 a 110 % do valor declarado no rótulo. Os resultados de teor obtidos para cada amostra estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Valores no teste de doseamento de cloridrato de amitriptilina nas amostras A, B e C.

	Amostra A	Amostra B	Amostra C
Teor 1 (%)	96,76	92,76	99,86
Teor 2 (%)	96,09	93,87	99,42
Teor 3 (%)	96,12	93,89	99,46
Média (%)	96,32	93,51	99,58

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

+Todas as amostras analisadas foram aprovadas por estarem dentro do limite aceitável de 90 a 110% de substância ativa. Em um estudo similar, com avaliação da qualidade de comprimidos de



propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em um município do sul do Brasil, no teste de doseamento duas amostras de propranolol 40 mg de um total de cinco foram rejeitadas nessa questão e uma mostrou teor limítrofe (BIANCHIN *et al.*, 2012).

Em um estudo de revisão da literatura realizado por Santos *et al.* (2020), foi investigado se os medicamentos similares, genéricos e referência continham quantidades de princípio ativo semelhantes. Para os medicamentos genéricos os resultados foram satisfatórios, porém os mesmo não aconteceu para alguns medicamentos similares. Coridiola & Pelegrini (2016) e Nascimento, *et al.* (2015) constataram em seus estudos que amostras de medicamentos similares apresentavam concentrações fora dos limites especificados pela farmacopeia. Por outro lado, Costa, *et al.* (2016) ao analisar amostras de dipirona sódica 500mg, obteve resultados satisfatórios em todas as apresentações comerciais avaliadas.

Dissolução

O ensaio de dissolução pode ser descrito como um teste *in vitro* que simula o comportamento do medicamento *in vivo*. A dissolução é um processo no qual o fármaco é liberado da sua forma farmacêutica, ficando disponível para ser absorvido pelo organismo (OLIVEIRA, 2019).

No teste de perfil de dissolução, foram construídos gráficos para mostrar o comportamento dos comprimidos no decorrer do tempo e possibilitar a comparação entre as amostras. Os dados utilizados para construir os perfis de dissolução encontram-se na Tabela 5. Observa-se que as amostras B e C apresentam dissolução mais lenta que a outra A, principalmente no início do teste, com aproximação dos valores dissolvidos em tempos mais elevados.

Tabela 5 - Perfil de dissolução dos comprimidos de cloridrato de amitriptilina.

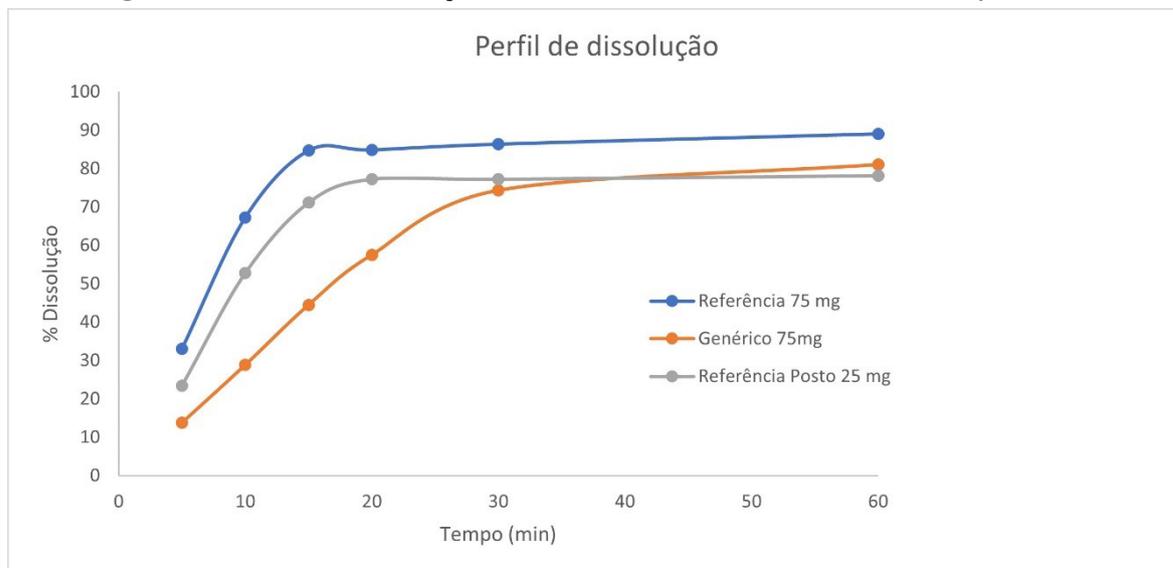
Tempo (min.)	Dissolução (%)		
	AMOSTRA A	AMOSTRA B	AMOSTRA C
5	33,08	13,78	23,44
10	67,28	28,86	52,80
15	84,72	44,50	71,14
20	84,91	57,53	77,26
30	86,39	74,35	77,26
60	89,06	81,06	78,18

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Observa-se na Figura 1 que, no tempo de 15 minutos, a amostra A atingiu percentual dissolução próximo a 85 %, enquanto no mesmo tempo as amostras B e C apresentaram valores próximos a 45 % e 70 % de dissolução, respectivamente.

Os parâmetros utilizados pela RDC 31/2010 consideram que os medicamentos apresentam perfis de dissolução semelhantes quando alcançam valores de f_2 entre 50 e 100 (BRASIL, 2010).

Pode-se observar também que, para se obter valores próximos a 80 % de dissolução, foram necessários menos de 15 minutos para a amostra A e para as amostras B e C foram necessários tempos próximos a 60 minutos. Para possibilitar a comparação numérica dos perfis de dissolução obtidos para as amostras, foi calculado o fator de semelhança (f_2) entre as amostras AxB e AxC, os quais estão apresentados na Tabela 6.

**Figura 1** - Perfis de dissolução das amostras de cloridrato de amitriptilina.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Tabela 6 - Valores calculados do fator de semelhança (f_2) para os perfis de dissolução das amostras de cloridrato de amitriptilina em relação à amostra A.

Amostra	f_2
B	10,58
C	30,65

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Os valores de f_2 para as comparações AxB e AxC foram 10,58 e 30,65, respectivamente. Sendo assim, pode ser considerado que os produtos não foram equivalentes, nas condições testadas.

Em um estudo similar, os autores compararam os perfis de dissolução de comprimidos de hidrocloroatiazida e obtiveram resultados dentro dos limites especificados para todos os medicamentos testados (MAHLE *et al.*, 2007). Em outro estudo, com três formulações contendo cloridrato de propranolol 40 mg, foi observado que somente uma delas era potencialmente intercambiável com o medicamento referência (RODRIGUES *et al.*, 2006). Na análise de quatro formulações de cimetidina, três foram equivalentes farmacêuticos e apresentaram perfis de dissolução similar ao medicamento referência (BORTOLUZI, LAPORTA, 2008). Esses dados ressaltam a importância do acompanhamento da qualidade lote a lote após a liberação dos registros de comercialização dos produtos (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Adicionalmente, em estudos que realizaram perfis de dissolução de comprimidos de dipirona, amostras de genéricos e similares apresentaram comportamento não equivalente em relação ao medicamento referência, revelando a importância do perfil de dissolução para a avaliação pós-comercialização dos medicamentos (LANNA *et al.*, 2013; FARIAS *et al.*, 2016; SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY, 2021).

Neste contexto, destaca-se a importância do controle de qualidade de medicamentos para garantir a segurança do seu uso pela população, pois é de conhecimento geral que medicamentos contendo um mesmo fármaco, em uma mesma concentração e forma farmacêutica podem apresentar diferenças nas características físico-químicas, devido a fatores como qualidade das matérias-primas e métodos utilizados na sua produção (PINTO *et al.*, 2000).



Conclusão

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que os medicamentos analisados contendo cloridrato de amitriptilina (referência e genérico) demonstraram qualidade adequada, estando em conformidade com os parâmetros farmacopeicos, apresentando eficácia e segurança de uso assegurada. Entretanto, na comparação dos perfis de dissolução, as amostras não demonstraram equivalência farmacêutica nas condições testadas, porém para determinar qualquer irregularidade nesses produtos, são necessários testes adicionais e/ou repetição dos ensaios em laboratórios oficiais credenciados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos (REBLAS), os quais possuem maior índice de segurança e confiabilidade.

Adicionalmente, destaca-se que, por não haver por parte dos órgãos oficiais uma política de fiscalização pós-registro dos medicamentos genéricos ou similares disponíveis no mercado, estudos realizados por instituições de ensino são de extrema importância para verificação da qualidade de produtos farmacêuticos comercializados.

Referências

ALLEN JR, LV; POPOVICH, NG; ANSEL, HC. Formas Farmacêutica e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9. ed. Porto Alegre: Artmed Panamericana Editora Ltda. 2013. 716P.

ARAÚJO, AS; COSTA, RCV; GRANGEIRO JÚNIOR, S; VIANA, OS. Avaliação comparativa de diferentes medicamentos genéricos e similar a base de paracetamol 750 mg comercialmente disponíveis em Pernambuco. **Epitaya E-books**, v. 1, n. 42, p. 9-20, 2023. Disponível em: <https://portal.epitaya.com.br/index.php/ebooks/article/view/794>. Acesso em: 15 fev. 2024.

BIANCHI, SE; SOUZA, KCB. Monitoramento do processo de compressão de ibuprofeno utilizando controle estatístico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 2, p. 255-265, 2012. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/296/294>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

BIANCHIN, MD; BLATT, CR; SOARES, AS; GUERREIRO, ICK. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, v.17, n. 2, p. 491-498, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Zb5s6w6FdRmvjyvQVnGt7Dw/>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

BORTOLUZI, P; LAPORTA, LV. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disciplinarum Scientia: Ciências da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 21-38, 2008. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/931>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 31, de 11 de Agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 298** 12 de Agosto de 2019; 6 (I).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 658, de 30 de Março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <https://in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

CAZEDEY, ECL. **Análise químico-farmacêutica e estudos de estabilidade e de dissolução de comprimidos de orbifloxacin**. Doutorado-Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.



Cloridrato de Amitriptilina [Amytril®]. São Paulo: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/243/Amytril®.pdf. Acesso em: 22 set. 2023.

CORIDIOLA, JFF; PELEGRINI, DD. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. **SaBios - Revista de Saúde e biologia**, v. 11, n. 1, p. 48-57, 2016. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/942/783>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

COSTA, TMF; LOPES, JC. Controle de qualidade de soluções orais de Dipirona Sódica 500 mg/mL referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi-TO. **Revista Amazônia Science & Health**, v. 4, n. 4, p. 3-11, 2016. Disponível em: <http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/1362/467>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

CRUZ, AFP; MELHO, VM; DE SOUZA, BF; SILVA, GR; SILVA, PE; CARVALHO, SJ. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 27-34, 2020. Disponível em: <https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/50>. Acesso em: 09 de fev de 2024.

DUARTE, EH; GORLA, FA; SARTORI, ER; TARLEY, CRT. Determinação Voltamétrica de Amitriptilina em Formulações Farmacêuticas com Eletrodo de Diamante Dopado com Boro Explorando Medidas em Meio Ácido. **Química Nova**, v. 37, n. 9, p. 1496 – 1502, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/yFhMw7wphsqCk3J3xTYK7Dn/?lang=pt#>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

FARIAS, JF; PELEGRINI DD. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 11, n. 1, p. 48-57, 2016. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/942>. Acesso em: 19 de fev. de 2024.

FERNANDES, EV; RAMOS, SP; ESTANISLAU, C; VENANCIO, EJ. Efeitos comportamentais e imunológicos da fluoxetina em ratos submetidos ao nado forçado. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 28, n. 4, p. 409-415, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/4yRS5DJbCZghNz6fvhG9xCr/?lang=pt>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

FERREIRA, AO; RILSA, A; ROCHA, G; OLIVEIRA, G. **Avaliação da equivalência farmacêutica de diferentes formulações de captopril 25 mg comercializadas na região de Bom Despacho - MG**. 2015. 12 f. Trabalho de Conclusão de curso. Graduação em Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Bom Despacho, Bom Despacho, 2015.

FERREIRA, EI; BARREIRO, EJ; GIAROLLA, J; PARISE FILHO, R. **Fundamentos de química farmacêutica medicinal**. 1. ed. Santana de Parnaíba – SP: Manole, 2022. 690 p.

GOLD, PW; MACHADO-VIEIRA, R; PAVLATOU, MG. Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. **Neural Plasticity**, v. 2015, p. 1-11, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387963/pdf/NP2015-581976.pdf>. Acesso em: 09 de fev. de 2024.

JAPÃO. Agência Farmacêutica e de Dispositivos Médicos do Japão. **Farmacopeia Japonesa**. 1 de Abril de 2016; 17 (1). Disponível em: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-lyakushokuhinkyoku/JP17_REV_1.pdf. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

LANNA, EG; LEÃO, GR; SIQUEIRA, RA; SOARES, AF. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista Científica de Faminas**, v. 9, n. 3, p. 11-22, 2013. Disponível em: <https://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/download/332/307>. Acesso em: 19 de fev. de 2024.



MAHLE, F; GOELZER, F; ADRIANO, J; FELIPPE, M; VIER, N; CARLI, RBG; ROSA, T; COUTO, AG; LUCINDA-SILVA, RM. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**; v. 28; n. 3; p. 265-271; 2007. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/503/50>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

MEDAWAR, C.V; MATHEUS, M.E. Antidepressivos tricíclicos e gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. **Revista Brasileira Farmacêutica**, v. 93, n. 3, p. 290-297, 2012. Disponível em: <https://docplayer.com.br/17710441-Antidepressivos-triciclicos-e-gabapentinoides-uma-analise-do-perfil-farmacologico-no-tratamento-da-dor-neuropatica.html>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

MEDEIROS, S.P; OLIVEIRA, A.M.N; SILVA, MRS; FREITAG, VL; AFONSO, MS; BRUM, AN. Práticas integrativas e complementares: estratégia de cuidado por meio do Reiki em pessoas com depressão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. e127922149, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338429950_Praticas_integrativas_e_complementares_estrategia_de_cuidado_por_meio_do_Reiki_em_pessoas_com_depressao. Acesso em: 09 de fev. de 2024.

MESSA, RV; FARNELI, BCF; MENEGATTI, CFM. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamento de referência, genérico e similar comercializados na cidade de dourados – MS. **Interbio**, v. 8, n. 1, p. 72-81, 2014. Disponível em: <https://docplayer.com.br/4605319-Avaliacao-da-qualidade-de-comprimidos-de-hidroclorotiazida-medicamentos-de-referencia-generico-e-similar-comercializados-na-cidade-de-dourados-ms.html>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

MOISÉS, RP. Tecnologia de produção de comprimidos. **Fármacos e Medicamentos**, v. 7, n.38, p.38-46, 2006. Disponível em: <https://docplayer.com.br/211005950-Tecnologia-de-producao-de-comprimidos.html>. Acesso em: 15 de fev. de 2024

NASCIMENTO, GOR; CAMARGO, ES. Avaliação da uniformidade de conteúdo do captopril, em cápsulas e comprimidos comercializados em farmácias e drogarias de Votuporanga, SP, Brasil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 2, n. 4, p. 234 – 238, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/292187745_avaliacao_da_uniformidade_de_conteudo_do_captopril_em_capsulas_e_comprimidos_comercializados_em_farmacias_e_drogarias_de_votuporangasp. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

OLIVEIRA, CL. **Teste de dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos**. 2019. 33 f. Curso de Especialização Vigilância Laboratorial em Saúde Pública - Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.

NASCIMENTO, AA; RODRIGUES, GA; CARDOSO, NA; VASCONCELOS, TYL; MARQUES, FVBS; LIMA, EV; MENDES, JL. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 2, p.98-104, 2016. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1580>. Acesso em: 19 de fev. de 2024.

NASCIMENTO, JB; SOARES, ALM; VERÍSSIMO, AR; XISTO, CS; GOMES, TA; SANTOS, SLS; GOMES, ATA. Avaliação da qualidade de comprimidos ácido acetilsalicílico: uma comparação entre genérico, referência e similar. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 3, n. 3, 2022. Disponível em <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rems/article/view/3640/432>. Acesso em: 10 de jan. de 2024.

NETO, LSL; LIMA, RQ.; DE ALMEIDA, MCP.; JÚNIOR, EDNF. Processo de intercambialidade entre os medicamentos de referência e o medicamento similar. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 95754–95762, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/21202>. Acesso em: 15 fev. 2024.



PINTO, TJA; KANEKO, T.M; OHARA, M.T. **Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 235-240.

RIBEIRO, C.C; ANDRADE, GMM; COUTO, RO. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de medicamentos contendo Hidroclorotiazida. **Infarma - Ciências Farmecêuticas**, v. 30, n. 1, p. 5-13, 2018. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2224&path%5B%5D=pdf>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

RODRIGUES, PO; STULZER, HK; CRUZ, AP; FOPPA, T; CARDOSO, TM; SILVA MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. **Infarma**, v. 18, n. 3-4, p. 16-21, 2006. Disponível em: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/15/infl6a21.pdf>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

RODRIGUES, TJ; ALVARES, ACM. Estudo comparativo das propriedades físico-químicas de comprimidos de cloridrato de Metformina comercializados no interior de Goiás. **Revista Científica Sena Aires**, v. 6, n. 2, p. 126 – 133, 2017. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Estudo-comparativo-das-propriedades-f%C3%ADsico-qu%C3%ADmicas-Rodrigues-%C3%81lvares/36956be89ecl6b74a1fe357cb8f22871608529cf>. Acesso em: 19 de fev. de 2024.

SANTOS, TS; SOUZA, OGB; MELO NETO, B; SOUSA, PVA. 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. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/341828471_Avaliacao_da_qualidade_de_medicamentos_similar_generico_e_referencia_vendidos_no_Brasil_Uma_revisao_de_literatura. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

SANTOS, ES; CARDOSO, AST; CAZEDEY, ECL. Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 9, n. 3, p. 58–68, 2021. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1768>. Acesso em: 4 jan. 2024.

SILVA, MT. Antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos. *Brats - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*, v. VI, n. 18, 2012. Disponível em: https://bvsm.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_18.pdf. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

SILVA, ELP; SOARES, JCF; MACHADO, MJ; REIS, IMA; COVA, SC. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 3119–3135, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/6253/5544>. Acesso em: 09 de fev. de 2024.

STORPIRTIS, S; OLIVEIRA PG DE; RODRIGUES, D; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-263392>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2023. Depressive disorder (depression). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 07 de fev. de 2024.

ZAPPAROLI CASTRO MELO, VAZC; BETETO, AL; GREGIS, C; REBELO, F; CURADO, V; RODRIGUES, A; DIAS, E. Rastreabilidade na cadeia de medicamentos brasileira: uma Nota Técnica com ênfase na fase experimental do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCMe). *Boletim do Instituto de Saúde*, v. 21, n. 1, p. 211-223, 2020. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/bis/article/view/36744/34982>. Acesso em: 10 de jan. de 2024.