

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA COMERCIALIZADOS EM UM MUNICÍPIO DO LESTE MINEIRO

Velarindo Marçal dos Anjos¹
Herick Campos Ferreira²
Oton Gonçalves da Silva Júnior³
Jaíne de Lourdes Batista⁴
Carlos Alberto Silva⁵
Denise Fonseca Côrtes⁶

RESUMO

A furosemida é uma droga muito utilizada e distribuída pelos órgãos de saúde pública dos municípios e hospitais do Brasil. Além disso, ressalta-se a sua significativa representatividade de vendas nas drogarias. Objetivo: Analisar as apresentações dos comprimidos de furosemida de 40 mg disponíveis nas drogarias de Caratinga-MG, comparando o medicamento de referência com o similar e genérico. Metodologia: Ensaio físico-químico preconizados pela Farmacopeia Brasileira 4^a e 5^a edição, como doseamento, peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e tempo de dissolução. Resultados e discussão: Os re-

sultados obtidos nos testes foram satisfatórios nas apresentações de referência e genérico para os ensaios de peso médio, dureza e tempo de desintegração. Já os testes de friabilidade e tempo de dissolução apresentaram resultados fora dos padrões farmacopeicos. O medicamento similar obteve aprovação no teste de peso médio, tempo de desintegração e tempo de dissolução. Considerações Finais: Constata-se uma maior necessidade de controle por parte da Vigilância Sanitária, no que tange a produção dos medicamentos, pois só assim será possível garantir, dentro dos padrões preconizados, o uso seguro desses pela população.

Palavras-chave: furosemida; comprimidos; controle de qualidade.

¹ Farmacêutico graduado pelo curso de Farmácia do Centro Universitário de Caratinga - UNEC.

² Farmacêutico graduado pelo curso de Farmácia do Centro Universitário Newton Paiva.

³ Farmacêutico graduado pelo curso de Farmácia do Centro Universitário de Caratinga - UNEC.

⁴ Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário de Caratinga - UNEC.

⁵ Farmacêutico graduado pelo curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP.

⁶ Farmacêutico graduado pelo curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP.

ABSTRACT

Furosemide is a drug widely used and distributed by the public health organs of the municipalities and hospitals of Brazil. In addition, it stands out its significant representativeness of sales in drugstores. Objective: To analyze the presentations of 40 mg furosemide tablets available in Caratinga-MG drugstores, comparing the reference drug with the similar and generic drug. Methodology: Physical-chemical tests recommended by the Brazilian Pharmacopoeia as dosage, average weight, hardness, friability, disintegration time and dissolution time. Results and discussion: The results obtained in the tests were satisfactory

in the presentations of reference and generic for the tests of average weight, hardness and time of disintegration. On the other hand, the tests of friability and time of dissolution presented results outside pharmacopoeial standards. The similar drug was approved in the mean weight test, disintegration time and dissolution time. Final Considerations: There is a greater need for control by the Sanitary Surveillance in relation to their production, since only then will it be possible to guarantee, within the recommended standards, the safe use of medicines by the population.

Keywords: Furosemide; tablets; quality control.

INTRODUÇÃO

Furosemida é um medicamento da classe dos diuréticos da alça, capaz de inibir a reabsorção de eletrólitos predominantemente na membrana luminal das células do ramo ascendente da alça de Henle e, como consequência, favorece a redução da reabsorção de água (Lachman, L., *et al.*, 2001).

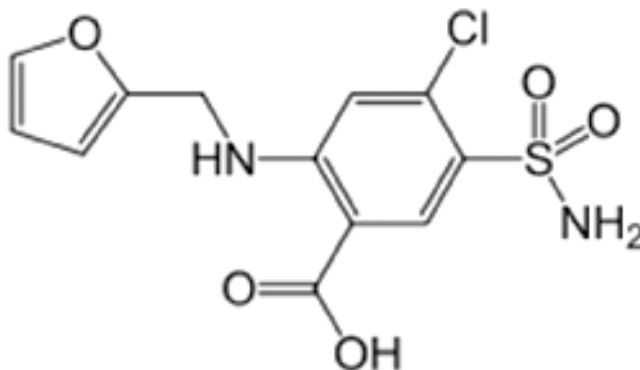


Figura 1 Estrutura química da furosemida (Farmacopeia Brasileira, 2001).

De acordo com Korollkovas, A. (1996), no Brasil, o fármaco é comercializado sob as formas comprimido, cápsula e solução injetável, e em associações, sob as formas comprimido e cápsula; e para uso veterinário na forma farmacêutica injetável. A furosemida é comercializada principalmente sob a forma farmacêutica comprimidos contendo 20, 40 e 80 mg de fármaco (Katzung, B. G., 2005).

Segundo Ansel, H.C., *et al.*, 2000, os comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, tais como, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes.

De acordo com Banker, G.S., Anderson, N. R., 2001, os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação.

A furosemida comercializada na forma farmacêutica de comprimido pode ser encontrada no comércio em produtos classificados como referência, genérico ou similar. O medicamento de referência é o Lasix[®] produzido pela Sanofi-Aventis, existindo no comércio nacional inúmeros medicamentos genéricos e similares produzidos por distintos laboratórios, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2007). O medicamento genérico é normalmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade.

de do medicamento referência, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (1999). De acordo com a World Health Organization, (1996) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, (2003), os mesmos devem satisfazer aos padrões de qualidade, eficácia e segurança que o medicamento referência. O medicamento similar, por sua vez, possui mesmos ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica que o medicamento referência, porém difere em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por um nome comercial, de acordo com a Agência de Vigilância Sanitária, (2010).

Segundo Lachman, L., *et al.*, 2001, as avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção.

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações objetivando verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas. Caso isso não ocorra, representará um somatório de atribuições para a empresa resultando em prejuízos decorrentes do retrabalho, perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Para o paciente, a falta de qualidade do medicamento ocasiona deficiência na eficácia terapêutica e, além disso, pode gerar sérias reações adversas agravando seu estado de saúde. Segundo Peixoto, M. M., *et al.*, 2005 a avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível havendo assim a liberação de medicamentos para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade. Dessa forma a Farmacopeia Brasileira 4ª edição (2010), preconiza que devem ser realizados ensaios físico-químicos de determinação de peso, dureza, friabilidade, teste de desintegração, uniformidade de dose unitária, teste de dissolução, ensaios de pureza e doseamento para o controle de qualidade de formas farmacêuticas de furosemida comprimidos. Visto isto, objetivou-se avaliar a qualidade do medicamento de referência, genéricos e similares à base de furosemida comercializada em Caratinga/MG.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental, que foi realizado no laboratório de Controle de Qualidade do Centro Universitário de Caratinga (UNEC), no primeiro semestre letivo de 2017. Para realização desse trabalho foram adquiridas amostras de comprimidos de Furosemida 40mg em sua apresentação de referência, genérica e similar. Os medicamentos, genérico e similar, foram adquiridos em drogarias do município de Caratinga-MG levando em consideração o menor preço.

A amostra padrão de trabalho para realização das análises foi uma substância química de referência (SRQ) para a furosemida da marca DEG importadora de produtos químicos, cujo teor declarado era de 98,92%. No preparo das soluções foram utilizados os reagentes hidróxido de sódio grau analítico; a água utilizada em todas as análises foi obtida por sistema de purificação Millipore. Todos os testes foram realizados em triplicada permitindo a validação dos mesmos.

Determinação de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração

Os testes físico-químicos para determinação de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração, seguiram os parâmetros da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010).

Doseamento

O teste de doseamento seguiu a especificação da Farmacopeia Brasileira 4ª edição (2001) para doseamento de fármacos por espectrofotometria, pois a quinta edição descreve uma metodologia volumétrica para o doseamento. Este ensaio foi realizado em triplicata para todas as apresentações (referência, similar e genérico). As soluções foram medidas em absorvâncias resultantes em 271nm utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calculou-se o conteúdo de C₁₂H₁₁ClN₂O₅S (Furosemida) nos comprimidos a partir das leituras obtidas, em paralelo, da solução padrão preparada nas mesmas condições e em concentração semelhante.

Teste de dissolução

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, sob condições experimentais descritas na farmacopeia brasileira. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo do medicamento. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos. Tolerância: não menos que 80% da quantidade declarada de $C_{12}H_{11}C_{1N}2O_5S$ se dissolvem em 30 minutos. O teste foi realizado através do método de pás preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010). Utilizou-se como agitador uma haste de aço inoxidável, cuja extremidade apresenta a forma de pá. A amostra foi adicionada, antes do dissolutor ser iniciado. Foi realizado com seis comprimidos, segundo os critérios descritos na mesma Farmacopeia, nas seguintes condições: meio (900 mL de água), temperatura ($37 \pm 2^\circ C$), aparelhagem (cesta; 100 rpm) e tempo (15 minutos). Decorridos 15 minutos, retirou-se 10 mL do meio de dissolução, filtrou-se e diluiu-se com ácido sulfúrico 0,1 M até a concentração de 5 mg/mL. Para a quantificação do produto, construiu-se curva analítica na faixa de concentração de 2 mg/mL a 10 mg/mL utilizando-se furosemida SRQ. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 271 nm, utilizando-se ácido sulfúrico 0,1 M para ajuste do zero.

Na realização dos perfis de dissolução, utilizaram-se os parâmetros descritos no teste de dissolução, coletando-se alíquotas do meio em tempos pré-estabelecidos (5; 10; 15; 20 e 40 minutos). O volume retirado foi repostado, empregando-se o mesmo meio, na mesma temperatura. As amostras foram filtradas e diluídas até a concentração adequada. A quantidade de fármaco liberado no meio de dissolução foi determinada com auxílio de espectrofotômetro, no comprimento de onda de 271 nm.

RESULTADOS

Baseado nas especificações da Farmacopeia Brasileira 4ª edição (2001), para comprimidos de liberação imediata contendo furosemida, o teor calculado deve encontrar-se no limite entre 90,0% e 110,0% do valor declarado. Os comprimidos analisados encontram-se dentro das especificações, como pode ser visto na tabela 1.

Tabela 1 Resultado do teste de doseamento de furosemida

Uniformidade de dose	Medicamento de Referência	Medicamento Similar	Medicamento Genérico
	100%	98%	98%

Fonte: do autor.

O teste de peso médio é considerado um teste informativo, pois apesar de ser preconizado na monografia individual da furosemida, ele não é um parâmetro de comparação entre os medicamentos de referência e os demais analisados; porém, os resultados devem cumprir com suas especificações. Dessa forma, observou-se que as apresentações dos comprimidos de referência e genérico foram aprovadas porque nenhum comprimido está fora do peso mínimo nem do peso máximo, logo não estão fora do dobro mínimo nem do dobro máximo, resultados apresentados na tabela 2. Para o comprimido similar o resultado também está aprovado apesar de um comprimido estar acima do limite máximo, porém nenhum fora do dobro máximo.

Tabela 2 Resultado do teste de peso médio dos comprimidos.

	Medicamento de Referência	Medicamento Similar	Medicamento Genérico
Peso médio	166,61	158,35	203,13
Limite de variação	7,5%	7,5%	7,5%
Limite Mínimo	154,11	146,47	187,90

Continuação da tabela 2.

Limite Máximo	179,11	170,23	218,36
Dobro Permitido	15,0%	15,0%	15,0%
Dobro Mínimo	141,62	134,60	172,66
Dobro Máximo	191,60	182,10	233,60

Fonte: do autor.

No teste de dureza o medicamento referência e genérico foram aprovados, embora apresentassem valores elevados de coeficiente de variação de 13,40% e 13,42% respectivamente. Essa variação pode ser indicada pela ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina de moldagem dos comprimidos. Esta é uma ocorrência normal em equipamentos industriais que são utilizados em larga escala. Porém, com o tempo, isto pode refletir em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com consequentes variações do perfil de biodisponibilidade entre os mesmos. Ainda assim, pode se considerar estes resultados aceitáveis, já que a literatura oficial não traz padrões máximos para este teste e nenhuma unidade apresentou dureza inferior a 30 N o que é preconizado pela monografia. Todavia, os comprimidos similares estiveram abaixo do valor tolerado pela farmacopeia que é de 30N, sendo, reprovados no teste de dureza (dados não mostrados).

No teste de friabilidade todas as apresentações foram reprovadas, uma vez que o limite de perda preconizada pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) é de no máximo 1,5%; resultados demonstrados na tabela 3.

Tabela 3 Resultado do teste de friabilidade.

Classificação	Referência	Similar	Genérico
Amstras	Pesos (g)	Pesos (g)	Pesos (g)
Antes	3,3135	3,1053	4,0324

Continuação da tabela 3.

Após	3,2895	3,0316	4,017
Observações	-	Fragmentos	-
Variação	0,024	0,0737	0,0154
Perda %	2,40%	7,37%	1,54%

Fonte: do autor.

A tabela 4 descreve os resultados para o tempo de desintegração, a qual mostra valores aprovados para todas as apresentações de comprimidos, uma vez que o tempo máximo preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) é de 30 minutos.

Tabela 4 Resultados do tempo de desintegração dos comprimidos.

Amostras			
	Medicamento de Referência	Medicamento Similar	Medicamento Genérico
Tempo para desintegrar	28 minutos	28 minutos	13 minutos

Fonte: do autor.

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), estabelece que no mínimo 80% de furosemida se dissolva em 30 minutos. A tabela 5 mostra os resultados do teste de dissolução das três apresentações. Observa-se que os comprimidos de referência e genéricos não se dissolveram rapidamente, estando fora do padrão de qualidade.

Tabela 5 Resultados do tempo de dissolução dos comprimidos.

Amostras			
	Medicamento de Referência	Medicamento Similar	Medicamento Genérico
Tempo para dissolver	90 minutos	25 minutos	120 minutos

Fonte: do autor.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados, nesses estudos, possuem similaridade, como a pesquisa relatada por Areco, A. L. A. P. A., *et al.*, 2012 cujo objetivo foi padronizar um método de preparo de cápsulas gelatinosas contendo furosemida e cloridrato de propranolol, separadamente, para uso na pediatria. Nesse estudo, os resultados dos ensaios de controle de qualidade demonstraram que as cápsulas manipuladas, de cloridrato de propranolol e furosemida, analisadas foram aprovadas em alguns testes físicos químicos, porém no teste de uniformidade de doses foi reprovado, tendo em vista os valores preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010).

A qualidade da furosemida manipulada e dispensada foi avaliada também em farmácia de manipulação da cidade de Divinópolis/MG, de acordo com Alves, R. S., *et al.*, 2007, sendo aprovadas todas as análises físico químicas, exceto no teste de doseamento, sendo encontrando um valor consideravelmente baixo de ativo.

No teste de doseamento, as amostras (referência, genérica e similar) apresentaram valores médios dentro dos valores de teor de fármaco tolerados pela Farmacopeia Brasileira 4ª edição (2001), de no mínimo 90,0% e no máximo 110,0% da dose de fármaco declarada. Resultado semelhante foi encontrado por Pereira, M. L. M., *et al.*, 2010, que analisaram comprimidos similares, de captopril e de furosemida, comercializados em todo país, após os testes de doseamento, os comprimidos íntegros submetidos apresentaram teor médio de 101,17% para o Captopril e 91,08% para Furosemida para a dose de fármaco declarada no rótulo de medicamento, resultados dentro dos parâmetros. Em um estudo realizado por Lamolha, M. A., *et al.*, 2011, foi avaliado a equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos referência, genéricos e similares, de duas marcas, sendo encontrado 100%, 98,2%, 101% e 10,1,9%, respectivamente, para essas apresentações farmacêuticas, estando também dentro dos parâmetros farmacopeicos.

Para o teste de peso médio as amostras, referência, genérica e similar, foram aprovadas pelo parâmetro farmacopeico, pois nenhuma amostra ficou fora do limite especificado. Assim, todas as amostras

foram aprovadas no teste. Resultado semelhante foi obtido por Silveira, S. S., *et al.*, 2011, que analisaram o peso médio de comprimidos, de furosemida, referência, genérico e similar, bem como de cápsulas manipuladas, contendo o mesmo princípio ativo, num estudo realizado para comparar a biofarmacotécnica em diversas formas farmacêuticas contendo furosemida.

Estudo realizado por Pereira, M. L. M., *et al.*, 2010 demonstrou que todas as todas as amostras dos comprimidos contendo furosemida cumpriam o quesito referente à friabilidade, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), que é no máximo 1,5% de perda de massa. No presente estudo todas as amostras foram reprovadas nesse teste. A aprovação no teste de friabilidade é suma importância pois permite verificar a resistência dos comprimidos à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como a produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e o próprio manuseio pelo paciente. Segundo Peixoto, M. M., *et al.*, 2005, a alta friabilidade pode ocasionar a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a inaceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras.

No teste de desintegração todas as amostras apresentaram valores dentro do tempo máximo preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) que é de 30 minutos. No estudo realizado por estudo realizado por Lamolha, M. A., *et al.*, 2011, todas as amostras também foram aprovadas no teste de desintegração conforme dados farmacopeicos. No relato de Silveira, S. S., *et al.*, 2011 as amostras dos comprimidos de furosemida foram desintegradas no dentro preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010).

O perfil de dissolução das amostras de comprimidos, contendo furosemida, avaliada por Silva, L. D., *et al.*, 2011 e por Lamolha, M. A., *et al.*, 2011, está em acordo com o limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), porém no presente estudo, os medicamentos de referência e genéricos não se dissolveram no tempo limite preconizado.

A falta de Boas Práticas de Fabricação (BPF) pode contribuir para a perda da efetividade do fármaco, portanto, as alterações nas características preconizadas podem permitir riscos graves para a saúde dos pacientes. Neste sentido, o controle de qualidade tem um papel fundamental em todas as etapas do processo de produção de um medicamento, garantindo a confiabilidade nos produtos antes de serem liberados para a venda ou fornecimento, Alves, R. S., *et al.*, 2007.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se observar que nenhuma das amostras está de acordo com a Farmacopeia Brasileira. Assim constata-se uma maior necessidade de controle por parte da Vigilância Sanitária, no que tange a produção dos mesmos, pois só assim será possível garantir, dentro dos padrões preconizados, o uso seguro de medicamentos pela população.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº. 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Diário Oficial da União, 1999.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 133, de 29 de maio de 2003. Diário Oficial da União, 2003.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos genéricos registrados por ordem de medicamento de referência atualizada até o Diário Oficial da União de 08/01/2007.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 31 de 11 de agosto de 2010. Diário Oficial da União, 2010.
- Alves, R. S., Vieira, C. A., Barbieri, R. S., Neves, C. C., Lima, M. P., Carvalho, T. R. F., VAZ, W. A. R. (2007). **Controle de qualidade físico químico de furosemida dispensada em farmácias de manipulação na cidade de Divinópolis/MG.**
- Ansel, H. C.; Popovich, N. G.; Allen, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos.** 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.
- Areco, A. L. A. P. A., Pereira, I. P., Domingues, E. P. S., Ricci-Júnior, E., (2012). Revista Brasileira de Farmácia. v. 93., n. 2, p. 232-241. 2012
- Banker, G. S.; Anderson, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** Trad. João F. P. Fundação Caloust e Gulbenkian. Lisboa. v. 2., n.1, p. 509-597. 2001.
- Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Brasília, 2010.
- Farmacopeia Brasileira. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2001.
- Katzung, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica.** 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- Korolkovas, A. **Dicionário terapêutico Guanabara.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995/1996.

- Lachman, L.; Hanna, S. A.; Lin, K. Controle e Garantia de Qualidade. In: **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Trad. João F. Pinto *et al.*, Lisboa: Fundação Caloust e Gulbenkian, 2001. v. 2. p.1357-1439.
- Lamolha, M. A., Rodrigues, A. C. P., Silva, B. C., Granata, F. C., Podavim, G. S., Lima, J. C. O. (2011). Revista Brasileira de Farmácia. v. 93., n. 1, p. 17-21. 2012
- Peixoto, M. M., Junior, A. F. S., Santos, C. A. A., Junior, E. C. **Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril Dispensados em Feira de Santana – Ba**. *Infarma* v.16, nº 13-14, p.73, 2005.
- Pereira, M. L. M., Martins, T., Vieira, C. A., Vieira, S. L. A. (2010). Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. . Silveira, S. S., Silva, L. D., Mosqueira, V. C. F., Souza, J. (2011). Revista Brasileira de Farmácia. v. 92., n. 3, p. 306-3013. 2011.
- World Health Organization. Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. 34 Report. Geneva: WHO; 1996.