

CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICOS E SIMILARES CONTENDO O PRINCÍPIO ATIVO CETOPROFENO

José Cicero de Paula ¹
Ademir Fernando Lopez ²
Fernando Augusto de Freitas ³

RESUMO

O cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal que tem sua ação nos tratamentos de inflamação e dores de processos reumáticos, traumatismos e diversas outras manifestações, como dores de cabeça (cefaleia), dentárias, abdominais, febre, sintomas de gripe e resfriado. O presente estudo teve como objetivo avaliar a qualidade de medicamentos na forma de apresentação em cápsulas de cetoprofeno de 50 mg de cinco marcas, as quais foram identificadas como PC (referência), EG (genérico), MG (genérico), FC (similar) e AC (similar). As cápsulas foram submetidas à ação de aparelhagem específica sob as condições experimentais descritas na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição para o teste de desintegração. Conforme especificado, o tempo máximo para a desintegração das cápsulas é de 45 minutos e os tempos médios (minutos:segundos) obtidos foram FC(6:58 ± 0,0201), AC (38:06 ± 0,1825), PC (9:19 ± 0,0336), MG (12:07 ± 0,0194) e EG (7:16 ± 0,0253). O medicamento AC (similar) apresentou um tempo discrepante com relação aos outros, mas mesmo com um valor mais elevado neste caso, todos os medicamentos foram aprovados nos critérios estabelecidos para o teste de desintegração. Em etapa posterior serão realizados os demais testes determinados pela Farmacopeia que dizem respeito à intercambialidade entre os medicamentos examinados.

Palavras-chave: Cetoprofeno, Cápsulas, Controle de Qualidade, Desintegração.

INTRODUÇÃO

Inflamação ou processo inflamatório consiste em uma reação do organismo como um mecanismo de defesa a uma reação ocasionada por patógenos ou injúria tecidual, sendo que esta resposta pode ser responsável pela reação no local afetado, com os principais sintomas sendo o edema, dor, rubor e calor, bem como pode ser uma resposta imunológica, que levará à produção de anticorpos contra o agente invasor (COUTINHO; MUZITANO; COSTA, 2009).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) representam uma das classes de medicamentos mais comumente prescritos no Brasil e no mundo, o que se deve, em parte, ao fato de poderem ser adquiridos sem apresentação de prescrição médica (NIGRO; FORTES,

¹ Graduando do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu - CESUFOZ, cicerodepaula@gmail.com;

² Graduando do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu - CESUFOZ, ademir.lopez@aluno.cesufoz.edu.br;

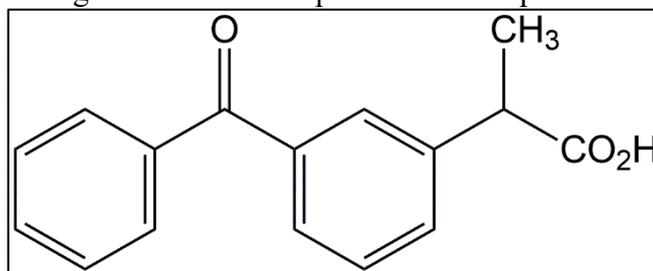
³ Professor orientador: Doutor em Bioquímica pela Universidade de São Paulo, USP – SP e Docente do curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu/PR, fernandoaugustodefretas.faf@gmail.com.

2005). Esses fármacos são utilizados para tratamento de dor e inflamação, sendo empregados no tratamento de dor pós-operatória, osteoartrite e artrite reumatoide, dores músculo esqueléticas e em diversas lesões em tecidos moles, entre outras indicações (RITTER et al., 2020). No entanto, o fato de serem amplamente consumidos também pode levar a situações de risco, tendo em vista a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas (SANDOVAL et al., 2017).

Quanto ao modo de ação, os AINEs são inibidores das enzimas ciclooxigenase (COX), seletivos ou não, o que impede a formação de prostaglandinas (PGs), sendo que a enzima apresenta as isoformas COX-1 e COX-2. A primeira, tem uma expressão constitutiva e sua ação está relacionada com a manutenção do estado fisiológico normal, no que diz respeito à homeostasia, proteção gástrica, fluxo sanguíneo renal e cardiovascular, entre outras funções. A isoforma COX-2, por sua vez, é uma enzima envolvida na inflamação e tem a expressão induzida por diferentes estímulos, como citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento (BATLOUNI, 2010; SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

O cetoprofeno (2-(3-benzoilfenil) ácido propiônico) é um anti-inflamatório não esteroideal que tem sua ação nos tratamentos de inflamação e dores de processos reumáticos, traumatismos e diversas outras manifestações, como dores de cabeça (cefaleia), dentárias, abdominais, febre, sintomas de gripe e resfriado. O uso prolongado, no entanto, pode causar distúrbios gastrintestinais e cardiovasculares. O composto possui fórmula molecular $C_{16}H_{14}O_3$ e massa molar igual a 254,3 g/mol, com solubilidade em água igual a 0,1771 mg/mL ($\pm 0,001894$) e em tampão fosfato de 13,7112 mg/mL ($\pm 0,425496$) (CARVALHO, 2007), sendo sua estrutura mostrada na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura química do Cetoprofeno.



Fonte: Autoria própria.

Os Estados Unidos (EUA) foram o primeiro país a iniciar a síntese de medicamentos genéricos, ainda na década de 1960, sendo que em 1984 foram finalmente formalizadas as suas normas para regulamentar a produção e uso de genéricos. Posteriormente, como

consequência de um movimento mundial, diversas agências reguladoras estabeleceram suas próprias normas técnicas para regulamentar o novo panorama. No Brasil a Lei nº 9.787, de em 10 de fevereiro de 1999, define como se dá o registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, os quais são definidos como novos, genéricos e similares (MALHEIROS et al., 2021; NUNES, 2015).

Para garantir a intercambialidade entre os medicamentos genéricos/similares com os de referência, é necessário, no entanto, realizar os testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, como estabelecido na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019)

METODOLOGIA

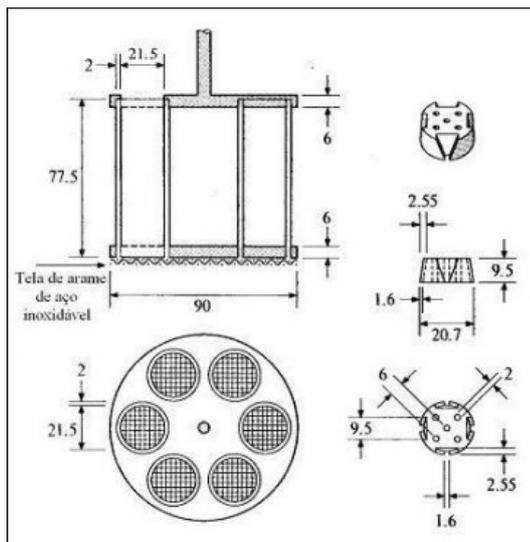
O presente estudo teve como finalidade a realização do teste de desintegração, a qual possibilita verificar se as cápsulas dos medicamentos se desintegram dentro do limite de tempo especificado na farmacopeia, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem que consiste de um sistema de cestas e tubos, cuja representação genérica é mostrada na Figura 1.

O equipamento utilizado foi um Desintegrador Ethik modelo 301/AC de 3 provas. O teste foi realizado utilizando dezoito cápsulas de cada medicamento, sendo colocada uma cápsula em cada um dos seis tubos de determinada cesta do desintegrador, o qual, por sua vez, possui três cestas. As condições do teste foram realizadas em água destilada na temperatura de 37°C com tempo de 45 minutos no equipamento desintegrador. O tempo decorrido para a finalização do teste foi anotado de forma independente para cada cesta, totalizando 3 medidas para cada medicamento.

A desintegração é definida para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas duras) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável.

No presente estudo foram selecionados medicamentos na forma de apresentação em cápsulas de cetoprofeno de 50 mg, os quais foram identificados como PC (referência: Fab. 04/2021 – Venc. 03/2023), EG (genérico: Fab. 01/2021 – Venc. 01/2023), MG (genérico: Fab. 07/2020 – Venc. 06/2022), FC (similar: Fab. 10/2020 – Venc. 10/2022) e AC (similar: Fab. 10/2020 – Venc. 10/2022). Os lotes utilizados eram os mesmos para as diferentes embalagens de cada marca de medicamento examinado.

Figura 2 - Aparelho recomendado para o teste de desintegração de comprimidos e cápsulas, com as dimensões dadas em mm.



Fonte: Farmacopeia 5ª Ed.

REFERENCIAL TEÓRICO

Com a globalização as indústrias farmacêuticas se viram em competição para conquistar seu consumidor, buscando vencer novos desafios para satisfazer seu cliente e demonstrar qualidade e segurança de seus produtos e, com a realização de controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas, visam assegurar credibilidade nos seus medicamentos, tornando o controle de qualidade parte do processo industrial. O controle de qualidade compreende várias etapas do processo industrial, que requer complexo de diversas tecnologias e operações de laboratório fundamentadas em referências oficialmente reconhecidas que visam além da qualidade e segurança, visa também um custo acessível ao consumidor (BARATA-SILVA et al., 2017).

Com a comprovação da equivalência farmacêutica entre dois medicamentos é possível estabelecer a intercambialidade entre um medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência, onde ambos devem cumprir especificações atualizadas da farmacopeia brasileira pois, diferenças de biodisponibilidade entre os dois produtos comprometem sua bioequivalência (PUGENS; DONADUZZI; DE MELO, 2008).

A determinação de qualidade de um medicamento não pode sofrer desvios nas suas características, podendo afetar a saúde pública de um país, de modo que a baixa qualidade de medicamentos reprovados nos ensaios de qualidade e quantitativos, podem levar a variações no teor de fármaco, que significa falta de conformidade com as boas práticas de fabricação (PUGENS; DONADUZZI; DE MELO, 2008).

Visando garantir acesso a medicamentos de qualidade e de baixo custo por meio da política de medicamentos genéricos, que exige um rigoroso controle de qualidade e eficácia comprovada, o governo brasileiro permite à população o acesso a medicamentos de qualidade e baixo custo em relação aos medicamentos de marca (PUGENS; DONADUZZI; DE MELO, 2008).

Nesse sentido, foi com a finalidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população, que no ano de 1976 foi promulgada a Lei nº 6360/76. No entanto, naquele momento ainda não tinham sido estabelecidos critérios rígidos para o desenvolvimento e registro, o que mudou apenas após a publicação da Lei nº 9787/99 e posteriormente pela RDC nº 92/2000, que proibiu a fabricação de similares com a denominação genérica, bem como pelas mudanças advindas da RDC nº 36/2000 que, por sua vez, determinou o fim da comercialização dos similares com o nome do princípio ativo, de modo a evitar conflitos com a lei dos genéricos que já estava em vigor (MELO et al., 2006).

A definição de equivalência farmacêutica consta na RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 da ANVISA, para a qual o conceito de Equivalentes Farmacêuticos entre diferentes medicamentos relaciona-se ao fato de ambos possuírem a mesma substância ativa (mesmo sal ou éster da molécula terapêutica), na mesma dosagem e forma farmacêutica, independente de conterem os mesmos excipientes, de modo que tais características possam ser avaliadas por testes *in vitro*.

As formas farmacêuticas sólidas têm em suas características condições que podem afetar a dissolução e esta capacidade é avaliada por meio de estudos de perfil de dissolução, que permite avaliar a liberação do fármaco através de um intervalo de tempo pré-determinado (ANVISA, 2019). O teste de desintegração possibilita verificar se as cápsulas do medicamento se desintegram dentro do limite de tempo especificado pela Farmacopeia, de acordo com os padrões de referência farmacopeicos ou Substâncias Químicas de Referência (SQR), quando são submetidas à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas nas monografias (ANVISA, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme especificado na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, o tempo máximo para desintegração das cápsulas é de 45 minutos, bem como não pode restar nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas duras) na tela metálica do aparelho de desintegração. Sendo

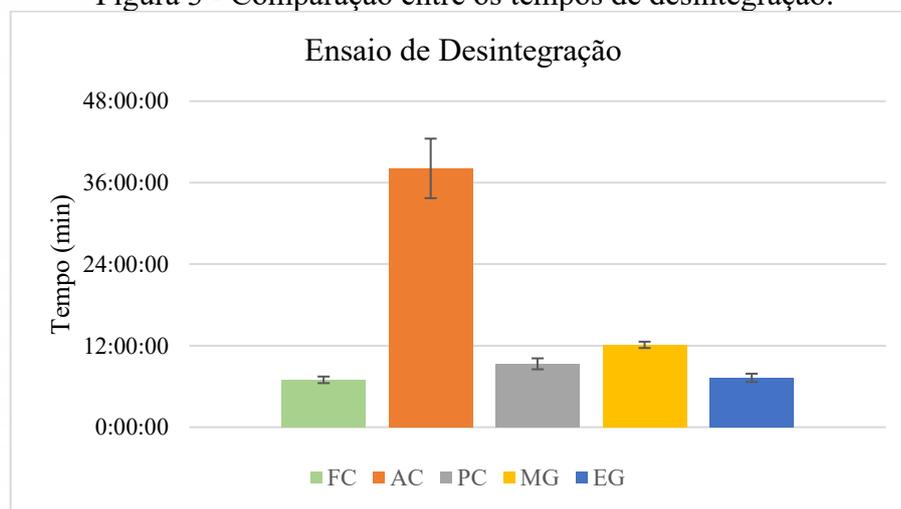
assim, todos os medicamentos examinados estão aprovados e dentro dos critérios estabelecidos, conforme mostrado na Tabela 1 e Figura 3.

Tabela 1 - Evolução dos testes para cada medicamento avaliado.

Medicamento	Tempo (minutos:segundos)	Média	DP	Resíduos na cesta	Conclusão
FC	6:26	6:58	± 0,0201	Não	Aprovado
	7:07			Não	Aprovado
	7:22			Não	Aprovado
AC	35:50	38:06	± 0,1825	Não	Aprovado
	43:09			Não	Aprovado
	35:19			Não	Aprovado
PC	8:59	9:19	± 0,0336	Não	Aprovado
	8:45			Não	Aprovado
	10:15			Não	Aprovado
MG	12:23	12:07	± 0,0194	Não	Aprovado
	11:35			Não	Aprovado
	12:24			Não	Aprovado
EG	6:35	7:16	± 0,0253	Não	Aprovado
	7:28			Não	Aprovado
	7:45			Não	Aprovado

Fonte: Autoria própria

Figura 3 - Comparação entre os tempos de desintegração.



Fonte: Autoria própria

No entanto, percebe-se que os tempos médios não foram todos compatíveis entre si, mas foi possível observar uma grande similaridade entre os medicamentos FC (similar), PC (referência) e EG (genérico), os quais apresentaram tempos médios abaixo de 10 minutos. De maneira ainda similar, verificou-se um tempo médio muito próximo aos anteriores para o

medicamento MG (genérico), com um valor aproximadamente igual a 12 minutos. Porém, o medicamento AC (similar) mostrou um comportamento bastante discrepante dos demais, de modo que o tempo médio observado foi aproximadamente igual a 38 minutos. Apesar da diferença notada quando se compara o tempo do medicamento AC com os demais, o resultado ainda está dentro dos critérios de aprovação.

Crítérios adotados pela legislação brasileira para assegurar proteção aos pacientes, determinam que os medicamentos genéricos/similares apresentem intercambialidade por um medicamento de referência, sendo que os meios utilizados para verificar se o fármaco está em conformidade com as especificações, confirmando sua qualidade, são estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira. Desse modo, a não conformidade dos medicamentos resulta em prejuízos ao fabricante, com risco de cassação de licença, e ao consumidor final pelo comprometimento de sua saúde (ANVISA, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível a importância da verificação da qualidade dos medicamentos oferecidos à população e, sendo assim, o intuito desse trabalho foi verificar se os medicamentos examinados estavam de acordo com o que se espera em relação às regulamentações da ANVISA. Tendo em vista que todos os medicamentos examinados foram aprovados no teste de desintegração, a próxima etapa do trabalho consistirá na avaliação de tais medicamentos por meio dos testes de dissolução, peso médio, dureza e friabilidade, para que se tenha um panorama completo sobre a uniformidade e qualidade dos medicamentos examinados, levando em consideração o conceito de intercambialidade.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. Vol. 1. v. 1, p. 1–873, 2019.

BARATA-SILVA, C. et al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 25, n. 3, p. 362–370, 2017.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. *Arq Bras de Cardiol*, v. 94, n. 4, p. 556–563, 2010.

CARVALHO, A. L. M. **Cinética de difusão in vitro e atividade in vivo de preparações magistrais de cetoprofeno.** Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Departamento de Ciências Farmacêuticas/Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.

COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Flavonoides: potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241–256, 2009.

MALHEIROS, L. R. et al. Panorama atual das políticas de medicamentos genéricos no Brasil : Revisão bibliográfica. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 3, p. 1342–1354, 2021.

MELO, E. B. et al. Medicamentos similares e saúde pública: Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de similar de ácido acetilsalicílico do estoque da farmácia básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 344–350, 2006.

NIGRO, D.; FORTES, Z. B. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, p. 103, 2005.

NUNES, P. H. C. Medicamentos similares não intercambiáveis: e agora? **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, v. 6, n. 2, p. 29–31, 2015.

PUGENS, A. M.; DONADUZZI, C. M.; DE MELO, E. B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, n. 1, p. 32–45, 2008.

RITTER, J. M. et al. **Rang & Dale: Farmacologia**. 9ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2020.

SANDOVAL, A. C. et al. O uso indiscriminado dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES). **Revista Científica FAEMA**, v. 8, n. 2, p. 165, 2017.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC, Araguaína**, v. 7, n. 4, 2014.