

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR-MG
CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA
IZABELA RODRIGUES RIOS FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS CONTENDO CAPTOPRIL 25
mg COMERCIALIZADOS NO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS**

FORMIGA – MG
2018

Izabela Rodrigues Rios Ferreira

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS CONTENDO CAPTOPRIL 25 mg
COMERCIALIZADOS NO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Engenharia
Química do UNIFOR-MG, como requisito
parcial para obtenção do título de
bacharel em Engenharia Química.
Orientador: Prof. Me. Antônio José dos
Santos Júnior

FORMIGA – MG

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca UNIFOR-MG

F383 Ferreira, Izabela Rodrigues Rios.
Avaliação da qualidade de comprimidos contendo captopril 25 mg
comercializados no Centro-Oeste de Minas Gerais / Izabela Rodrigues Rios
Ferreira. – 2018.
51 f.

Orientador: Antônio José dos Santos Júnior.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) -
Centro Universitário de Formiga - UNIFOR, Formiga, 2018.

1. Indústria farmacêutica. 2. Controle de qualidade. 3. Captopril.
I. Título.

CDD 615

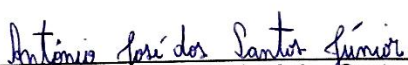
Catálogo elaborado na fonte pela bibliotecária
Regina Célia Reis Ribeiro – CRB 6-1362

Izabela Rodrigues Rios Ferreira

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS CONTENDO CAPTOPRIL 25 mg
COMERCIALIZADOS NO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS


Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Engenharia
Química do UNIFOR-MG, como requisito
parcial para obtenção do título de
bacharel em Engenharia Química.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Me. Antônio José dos Santos Júnior

Orientador



Prof. Dr. Rodrigo Duarte Silva

UNIFOR-MG



Prof.ª Rosiene Gonzaga de Jesus Pimenta

UNIFOR-MG

Formiga, 14 de novembro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas inúmeras bênçãos que recebi em minha vida, pelas pessoas maravilhosas que colocou em meu caminho e por ter me feito maior e mais forte diante dos obstáculos e desafios que fizeram parte do meu caminho.

Aos meus pais, Narcízio e Joana, por serem meus maiores incentivadores, eles são tão merecedores desta conquista quanto eu. À dedicação e ao carinho deles, retribuo com meu mais sincero agradecimento e mais profundo amor. A minha irmã Camila, agradeço pelo apoio incondicional e pela admiração que sempre me inspirou a ser melhor a cada dia.

Ao Cristiano, meu amor e meu melhor amigo, agradeço por ser exatamente como é e, por isso, faz com que eu possa ser exatamente quem sou. Ele me faz acreditar que sou capaz de ser tudo aquilo que desejo ser. Obrigada pelo cuidado, paciência e encorajamento ao longo de todos esses anos.

Aos meus familiares das famílias Rios e Ferreira: avós, tios e primos, que me ajudaram de diversas maneiras e fizeram com que eu me sentisse sempre amada e amparada. Em especial, ao meu tio Flávio, por ter sido um verdadeiro irmão para mim.

Às minhas amigas agradeço pela sinceridade, presença e confiança. Aos colegas de sala agradeço pelo companheirismo e experiências divididas.

Agradeço a todos os professores que, através de seus ensinamentos e conselhos, enriqueceram-me de sabedoria. Entre esses mestres, devo destacar meu professor e orientador Antônio, cuja vocação, competência e disposição em ajudar foram determinantes para que este trabalho se concretizasse. Também agradeço ao meu colega Thiago que muito contribuiu na realização deste trabalho.

Agradeço profundamente a todos! Vocês foram essenciais!

RESUMO

A indústria farmacêutica está inserida em um mercado altamente competitivo com desafios tecnológicos e científicos. Sendo assim, a solução mais eficiente para se destacar nesse cenário é através da adoção de práticas de controle de qualidade. Neste trabalho, realizou-se, por meio de revisão bibliográfica, um estudo sobre o histórico e a importância desse segmento industrial no Brasil e no Mundo e da aplicação do controle de qualidade na produção de medicamentos. Baseando-se em especificações da Farmacopeia Brasileira, foram realizados testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, perfil de dissolução e análise de rótulo e embalagem para verificar a qualidade de quatro medicamentos cujo princípio ativo é o captopril - fármaco pertencente à classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, amplamente utilizado para tratamento de hipertensão arterial. A variação do peso unitário dos comprimidos em relação ao peso médio foi satisfatória, registrada entre 0,009% e 4,12%, não ultrapassando o limite de 10%. Nos ensaios de determinação de resistência mecânica, obteve-se excelentes resultados: durezas de 75,68, 96,89; 48,30 e 54,38 N e friabilidade de 0,27; 0,34; 0,09 e 0,01%. O tempo de desintegração foi significativamente menor que o limite de 30 minutos, e o teste de perfil de dissolução assegurou a intercambialidade entre medicamentos testados e referência. As embalagens primária e secundária encontraram-se em absoluta conformidade. Em conclusão, admitiu-se que todos os resultados obtidos foram satisfatórios.

Palavras-chave: Indústria farmacêutica. Controle de qualidade. Captopril.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is inserted in a highly competitive market with technological and scientific challenges. Therefore, the most efficient solution to stand out in this scenario is through the adoption of quality control practices. In this work, a bibliographic review was carried out on the history and importance of this industrial follow-up in Brazil and in the world and on the application of quality control in the production of medicines. Based on specifications of the Brazilian Pharmacopoeia, tests of medium weight, hardness, friability, disintegration, dissolution profile and label and packaging analysis were performed to verify the quality of four drugs whose active principle is captopril - drug belonging to the class of angiotensin converting enzyme inhibitors, widely used for the treatment of hypertension. The variation of the unit weight of the tablets in relation to the average weight was satisfactory, registered between 0.009% and 4.12%, not exceeding the limit of 10%. In the tests of mechanical resistance determination, excellent results were obtained: hardness of 75.68, 96.89, 48.30 and 54.38 N and friability of 0.27, 0.34, 0.09 and 0.01%. The disintegration time was significantly lower than the 30 minutes limit, and the dissolution profile test ensured interchangeability between tested and reference drugs. The primary and secondary packagings were in absolute compliance. In conclusion, it was admitted that all the results obtained were satisfactory.

Keywords: Pharmaceutical industry. Quality control. Captopril.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Gráfico do crescimento do varejo e do faturamento do mercado farmacêutico no Brasil.....	18
Figura 2 - Estrutura molecular do captopril	23
Figura 3 - Balança analítica utilizada na pesagem dos comprimidos	28
Figura 4 - Durômetro	29
Figura 5 - Balança analítica utilizada na pesagem dos comprimidos para o teste de friabilidade.....	30
Figura 6 - Friabilômetro	31
Figura 7 - Desintegrador	32
Figura 8 - Dissolutor	34
Figura 9 – Gráfico da dispersão do peso individual dos comprimidos de A em relação à média amostral.....	39
Figura 10 – Gráfico da dispersão do peso individual dos comprimidos de B em relação à média amostral	39
Figura 11 – Gráfico da dispersão do peso individual dos comprimidos de C em relação à média amostral	40
Figura 12 – Gráfico da dispersão do peso individual dos comprimidos de D em relação à média amostral	40
Figura 13 – Gráfico do Percentual de captopril dissolvido em A, B, C e D em função dos tempos de coleta	43
Figura 14 – Gráfico da avaliação de semelhança de perfis de liberação muito rápida	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Crescimento da indústria farmacêutica brasileira no mercado mundial de medicamentos	17
Tabela 2 - Pesos individuais (em g), pesos médios e desvios padrões amostrais dos comprimidos contendo captopril 25 mg referentes aos medicamentos A, B, C e D..	37
Tabela 3 - Valores de dureza, em N (newtons), relativos às amostras dos medicamentos A, B, C e D e suas respectivas médias	41
Tabela 4 - Relação de perda mássica dos comprimidos para determinação da friabilidade	42
Tabela 5 - Tempo de desintegração dos medicamentos.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNPJ	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica
CRF	Conselho Regional de Farmácia
d.C.	Depois de Cristo
DOU	Diário Oficial da União
FDA	Food and Drug Administration
HCl	Ácido Clorídrico
Hg	Mercúrio
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
M	Molar
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm	Milímetro
MS	Ministério da Saúde
N	Newtons
Nm	Nanômetro
pKa	Valor Negativo do Logaritmo da Constante de Dissociação de um Ácido
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PTFE	Filtro de Membrana de Politetrafluoretileno
rpm	Rotação por minuto
SAC	Serviço de Atendimento ao Consumidor
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 JUSTIFICATIVA.....	13
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
4.1 A evolução da indústria farmacêutica	14
4.1.1 Indústria farmacêutica brasileira	16
4.2 Controle de qualidade na indústria farmacêutica	18
4.3 Anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina	22
4.3.1 Captopril.....	23
4.3.1.1 Captopril comprimidos	24
4.4 Controle de qualidade do captopril	25
5 METODOLOGIA	27
5.1 Procedimentos experimentais	27
5.1.1 Peso médio	27
5.1.2 Determinação de resistência mecânica dos comprimidos.....	28
5.1.2.1 Dureza	29
5.1.2.2 Friabilidade	29
5.1.3 Desintegração.....	31
5.1.4 Dissolução	32
5.1.5 Análise do rótulo e embalagem	35
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
6.1 Peso médio	37
6.2 Dureza	41
6.3 Friabilidade	41
6.4 Desintegração.....	42
6.5 Dissolução	43
6.6 Análise do rótulo e embalagem	44
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

A terapêutica humana progrediu com lentidão nos primeiros milênios da sua evolução. No entanto, no último século, os avanços científicos e tecnológicos cresceram em ritmo acelerado e promoveram as maiores inovações e descobertas da história dos medicamentos. Os primeiros registros de fórmulas terapêuticas e procedimentos cirúrgicos datam do século XVI a.C. Por mais de três milênios, não surgiu nenhuma inovação, até que no século XVIII começaram a ser desenvolvidos na Europa tratamentos baseados na utilização de plantas medicinais. O século XIX foi marcado pela “era das patentes” e pela criação dos primeiros laboratórios farmacêuticos que possibilitaram a produção de medicamentos em escala industrial, o que pode ser considerado como o princípio da indústria farmacêutica (WONGTSCHOWSKI, 2002).

As mudanças e descobertas mais relevantes do século XX referem-se ao controle de qualidade e à tecnologia. Em 1906, o conceito de qualidade e segurança foi renovado com a criação dos primeiros órgãos legislativos que determinavam critérios de qualidade para controlar a produção e comercialização de medicamentos. Desde então, esses critérios são continuamente aprimorados. No final do século XX, iniciaram-se os estudos sobre a farmacocinética dos medicamentos e as pesquisas biotecnológicas (TEIXEIRA, 2014).

Em razão dessas transformações e da globalização do mercado, a indústria farmacêutica atual encontra-se em um cenário altamente competitivo. Os avanços científicos e tecnológicos e o aumento da demanda de medicamentos conduziram as indústrias farmacêuticas a uma necessidade de aprimorar os meios produtivos e os modelos de gestão, além de elaborar novos produtos e estratégias. Desse modo, a solução mais eficiente que as empresas encontraram para se destacarem no mercado é por meio da adoção de práticas de controle de qualidade, que através de procedimentos e ações pré-estabelecidos visam obter produtos padronizados que atendam às expectativas dos clientes, otimizando recursos e reduzindo prejuízos.

As práticas de controle de qualidade foram introduzidas gradativamente à indústria farmacêutica mundial, ocorrendo primeiramente nos países desenvolvidos. No Brasil, a indústria farmacêutica foi inserida entre 1890 e 1950, evidenciando um processo de industrialização tardio quando comparado aos dos países europeus e dos Estados Unidos, que nesse período já apresentavam avanços notáveis.

Entretanto, o Brasil apresentou um crescimento acelerado e, atualmente, é a oitava maior economia na participação do mercado mundial de medicamentos. Pode-se afirmar que a expansão da indústria farmacêutica nacional está relacionada às políticas de saúde pública que envolvem práticas sanitárias de prevenção e tratamento de doenças, bem como às estratégias governamentais que valorizam o produto nacional e incentivam as inovações na cadeia produtiva e as pesquisas para a descoberta de novos fármacos (FERST, 2013).

Uma grande descoberta ocorreu no Brasil na década de 1960, evidenciando o potencial animal para a produção de fármacos. O médico e farmacologista Sérgio Henrique Ferreira, da Faculdade de Medicina (USP), extraiu do veneno da *Bothrops jararaca* um princípio ativo que é capaz de prolongar o efeito da bradicinina - molécula que mantém a pressão arterial baixa, e também inibe a ação dos agentes pertencentes ao organismo que elevam a pressão arterial. Desse modo, foi desenvolvido o anti-hipertensivo denominado captopril, que se tornou mundialmente reconhecido e utilizado (BARREIRO; FRAGA, 2015).

A qualidade dos comprimidos de captopril produzidos e comercializados no Brasil é avaliada de acordo com parâmetros especificados pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), tais como: estabilidade física e química, tempo de desintegração, pureza, resistência mecânica e superfície lisa. Do mesmo modo, também são analisados aspectos de uniformidade de peso, diâmetro e dosagem dos comprimidos (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007). Entre os testes que a Farmacopeia Brasileira disponibiliza para a verificação da qualidade de comprimidos de captopril estão: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e perfil de dissolução, além da análise do rótulo e embalagem dos medicamentos.

Nesse contexto, o presente trabalho representa uma dissertação sobre um dos setores mais importantes da indústria química mundial, direcionada principalmente à importância do controle de qualidade de medicamentos. Além disso, realizar testes que analisam a qualidade de comprimidos de captopril de diferentes marcas disponíveis no mercado farmacêutico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade de comprimidos que contêm o captopril como princípio ativo, através de testes analíticos, e demonstrar a importância da realização do controle de qualidade na produção de medicamentos.

2.2 Objetivos específicos

- Apresentar o desenvolvimento, a história e o papel da indústria farmacêutica no mundo e no Brasil; discutir como o controle de qualidade é empregado nesse segmento industrial e sua relevância;
- Descrever as propriedades químicas do captopril, além de destacar a relevância desse medicamento para a sociedade;
- Apontar as especificações estabelecidas pela Anvisa na Farmacopeia Brasileira para assegurar a qualidade da produção do captopril;
- Realizar os testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e perfil de dissolução em genéricos e similares, além da análise de rótulo e embalagem dos medicamentos, a fim de certificar a qualidade de diferentes comprimidos de 25 mg, obtidos no comércio de Japaraíba – Minas Gerais, que contenham o captopril como princípio ativo.

3 JUSTIFICATIVA

A indústria farmacêutica não envolve somente a produção e distribuição de medicamentos, ela também é responsável pelo desenvolvimento de pesquisas que representam a possibilidade de cura e tratamento de doenças. Desse modo, percebe-se que a importância desse setor não é somente econômica, mas também social. A descoberta do captopril como anti-hipertensivo representa apenas uma das grandes conquistas que a indústria farmacêutica conferiu à humanidade.

As ações e os produtos da indústria farmacêutica estão intrinsecamente relacionados aos efeitos que gera à sociedade ao possibilitar o tratamento de doenças e promover o aumento da expectativa de vidas das pessoas. No entanto, também podem ser gerados efeitos nocivos à saúde e à vida de mesma intensidade e influência que os positivos. Diante disso, faz-se necessária a utilização de uma gestão de qualidade.

A gestão de qualidade tem como objetivo controlar todos os processos produtivos da indústria a fim de obter produtos de segurança e qualidade. No setor farmacêutico, o controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o intuito de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas. Para as empresas, os riscos das não-conformidades são representados pelos prejuízos financeiros e pela perda de credibilidade. Para o cliente, esse risco ocasiona sérios problemas que comprometem a saúde e a qualidade de vida (PEIXOTO et al., 2005).

A importância do controle e gestão da qualidade também é reconhecida por ser um fator determinante na competitividade e permanência das indústrias em seu setor de atuação. Visto que a busca constante pela qualidade é uma ferramenta determinante na conquista da credibilidade, solidez e destaque no mercado consumidor (ROCHA; GALENDE, 2014).

O estudo realizado aqui visa demonstrar a importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica e realizar testes para averiguar a qualidade de diferentes medicamentos cujo princípio ativo é o captopril, de acordo com as determinações da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 A evolução da indústria farmacêutica

Desde a antiguidade, o homem utiliza recursos naturais para aliviar dores e curar lesões. As terapias com a utilização de plantas e minerais, ainda que primitivas, evidenciavam a capacidade humana de desenvolver técnicas para a cura. Uma série de registros comprovam como os meios de tratamento evoluíram junto à sociedade. O *papiro* de *Ebers* – reconhecido documento egípcio datado do século XVI a.C. – contém mais de 800 formulações e centenas de substâncias para fins medicinais. A farmácia e a medicina progrediram juntas como uma única ciência, até que em 1240 d.C. foram oficialmente separadas. Tal distinção foi necessária devido ao crescente número de fármacos elaborados e ao aumento da complexidade envolvida nesta elaboração, que por sua vez exigiu especialistas dedicados exclusivamente à farmácia. Posteriormente, a farmácia se uniu à química, que acabara de ser reconhecida como ciência exata (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A evolução da indústria farmacêutica foi possível graças ao avanço da pesquisa científica médica, química e biológica que, a partir do século XIX, muito contribuiu para o desenvolvimento da farmacologia (BRASIL, 2005a). A farmacologia é a ciência que estuda o efeito de compostos químicos nos organismos vivos. O resultado dessa interação é altamente variável, uma vez que cada sistema vivo possui propriedades únicas, e estas estão sujeitas às condições inconstantes. Sempre que a farmacologia se aplica ao campo médico, o composto químico é denominado fármaco ou droga. Nesse contexto, ela estuda os efeitos da droga no organismo: as alterações somáticas e funcionais benéficas – droga-medicamento – e as alterações maléficas e indesejáveis – droga-tóxico (SILVA, 2013).

A influência da química como base das atividades farmacêuticas, possibilitou grandes avanços nas pesquisas e desenvolvimento de fármacos. Entre os séculos XVII e XIX, farmacêuticos europeus desenvolveram medicamentos de alta qualidade a partir de técnicas de extração e isolamento de constituintes ativos de plantas. Os novos medicamentos apresentavam pureza, uniformidade e eficácia. Os mesmos passaram a ser fabricados em pequena escala. Contudo, em pouco tempo, tornou-se necessário o aumento da produtividade para atender à demanda da comunidade

local. “Algumas das maiores companhias de produção e pesquisa de hoje se desenvolveram a partir dos laboratórios de dois séculos atrás.” (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007, p. 21).

Segundo Wongtschowski (2002), a evolução da indústria farmacêutica moderna pode ser fracionada em cinco períodos. O primeiro período (1820 – 1880) é marcado pelo descobrimento e utilização de princípios ativos de plantas e medicamentos notáveis. Destacou-se também a criação dos primeiros órgãos de saúde pública, impulsionados pela urbanização europeia pós-revolução industrial. O segundo período (1880 – 1930) é caracterizado pela concretização de grandes indústrias farmacêuticas na área de pesquisas e, naturalmente, trouxe inúmeras descobertas de drogas. Foi na terceira fase, entre 1930 e 1960, que a indústria farmacêutica se transformou intensamente. As consequências da Segunda Guerra Mundial substituíram o domínio farmacológico alemão pelo norte-americano.

Os anos entre 1960 e 1980 marcaram o quarto período da evolução farmacêutica. O aumento do poder aquisitivo e da demanda por medicamentos cresceram nos países ocidentais, conseqüentemente as indústrias aprimoraram suas produções. As patentes estavam cada vez mais protegidas e o cenário mais competitivo. Nesse período foram lançados os medicamentos genéricos. O quinto período corresponde às duas décadas finais do século XX. Nesse período, ocorreram avanços tecnológicos e econômicos. As empresas de pequeno porte obtiveram sucesso e grandes oportunidades com o surgimento da biotecnologia; e as grandes empresas, que se concentravam nos Estados Unidos, na Europa Ocidental e no Japão, se expandiram geograficamente, instalando fábricas na China, no sul da Ásia, na América Latina e no Leste Europeu. Assim, a globalização alcançou a indústria farmacêutica (WONGTSCHOWSKI, 2002).

Ao longo da sua evolução, a indústria farmacêutica viveu grandes transformações, estas foram guiadas pelo desenvolvimento científico, tecnológico, médico e administrativo. A área científica se apoia à química e às pesquisas medicinais; a tecnologia utiliza de máquinas e equipamentos capazes de atender as especificações técnicas de produção; e a administração baseia-se numa estrutura que subdivide a cadeia produtiva nas seguintes etapas: pesquisa e desenvolvimento, produção de farmoquímicos, manipulação e elaboração e comercialização (*marketing*). Embora o setor farmacêutico esteja inserido em um mercado oligopolizado, nota-se uma grande competitividade, na qual a batalha pela

liderança está associada à descoberta de novos fármacos e altos investimentos (TEIXEIRA, 2014).

4.1.1 Indústria farmacêutica brasileira

Desde o seu surgimento, a indústria farmacêutica brasileira se caracteriza pelo domínio do mercado concentrado nas mãos de poucas empresas. Estas são multinacionais representantes de grandes grupos farmacêuticos. Desse modo, percebe-se que o setor apresenta um perfil oligopolizado, com forte influência internacional, cujo faturamento se distribui de modo desigual (BRASIL, 2005a).

As primeiras indústrias farmacêuticas nacionais originaram-se da prática de manipular fármacos. A partir da repercussão positiva que os fármacos manipulados tiveram no mercado brasileiro, os seus produtores deram início às “farmácias-fábricas”. Contudo, a produção de medicamentos exige uma complexidade técnica e estrutural que o Brasil não disponibilizava; sendo assim, muitos medicamentos foram importados, maioritariamente da Alemanha e dos Estados Unidos. Em seguida, empresas europeias e norte-americanas visualizaram o potencial local e instalaram diversas fábricas, contribuindo para o desenvolvimento da indústria farmacêutica no Brasil (WONGTSCHOWSKI, 2002).

De acordo com Teixeira (2014), o setor farmacêutico destaca-se pelo seu papel econômico, pois os investimentos e faturamentos impactam a economia como um todo, e também pela sua relevância social, representada principalmente pela saúde pública. Os países europeus desenvolvidos, os Estados Unidos, a China e o Japão formam o grupo de maior importância no mercado farmacêutico mundial. Esta importância está relacionada ao caráter inovador que as indústrias destes países aplicam em seus meios produtivos. Apesar das limitações socioeconômicas dos países emergentes, nos últimos anos, algumas nações têm se sobressaído no cenário mundial do mercado farmacêutico, como o Brasil. Esse fato se justifica pelos investimentos realizados pelas empresas nacionais, através de capacitações da mão de obra e adoção de técnicas de engenharia que melhoram a produtividade.

Observa-se na TAB. 1 o ranking dos 10 países com maior participação no mercado mundial de medicamentos. Em cinco anos (2012-2017) o Brasil passou da 7ª para 6ª posição. A projeção para 2022 é que o país seja a quarta maior economia mundial no setor farmacêutico (INTERFARMA, 2018).

Tabela 1 - Crescimento da indústria farmacêutica brasileira no mercado mundial de medicamentos

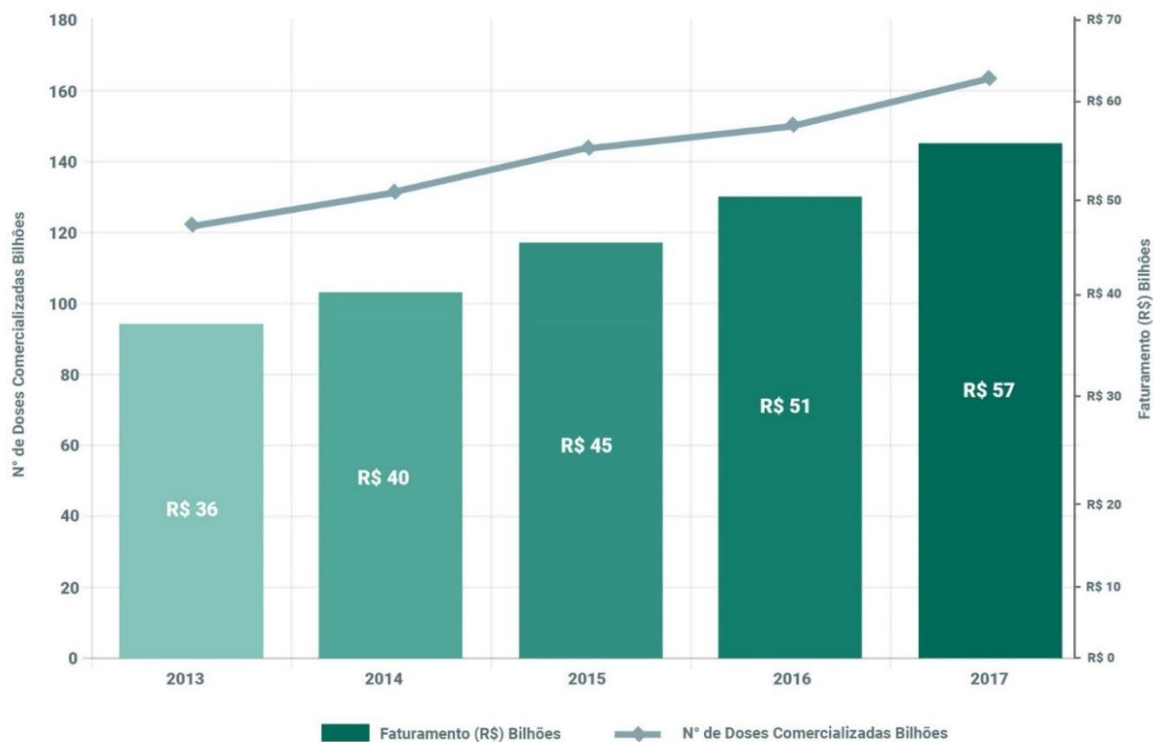
Colocação	2012	2017	2022
1 ^a	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos
2 ^a	China	China	China
3 ^a	Japão	Japão	Japão
4 ^a	Alemanha	Alemanha	Alemanha
5 ^a	França	França	Brasil
6 ^a	Itália	Brasil	França
7 ^a	Brasil	Itália	Itália
8 ^a	Reino Unido	Reino Unido	Reino Unido
9 ^a	Espanha	Espanha	Índia
10 ^a	Canadá	Canadá	Espanha

Fonte: INTERFARMA, 2018.

Os dados coletados no último ano afirmam que o Brasil conta com 492 empresas farmacêuticas, entre elas 123 são multinacionais e as demais são representadas por laboratórios nacionais. O faturamento é dividido em 52,44% para as multinacionais e 47,56% para as nacionais, contudo são as empresas nacionais que dominam as vendas de medicamentos por unidades (caixas). Tal liderança foi garantida pela participação dos genéricos (SINDUSFARMA, 2018).

De acordo com Balbino e Balbino (2012), o mercado brasileiro de medicamentos rende bilhões de reais, esse rendimento envolve a parte de produção das indústrias nacionais e internacionais, a distribuição e o consumo dos medicamentos pela população. O mercado farmacêutico brasileiro se caracteriza como um dos mais enérgicos da última década. O crescimento deste setor foi motivado pelos medicamentos genéricos e pelo aumento do público consumidor (GOMES et al., 2014). A FIG. 1 evidencia o crescimento da indústria farmacêutica brasileira.

Figura 1 – Gráfico do crescimento do varejo e do faturamento do mercado farmacêutico no Brasil



Fonte: INTERFARMA, 2018.

No Brasil, o setor de medicamentos movimentou R\$ 56,8 bilhões em 2017, o que indicou um aumento de 11,73% em relação ao ano anterior. Considerando-se o mesmo período, a exportação de medicamentos somou US\$ 1,249 bilhão. Estes números colocaram o país entre os dez melhores no mercado mundial de medicamentos e em primeiro lugar na América Latina. Em 2016, o número de empregos diretos gerados pelo setor correspondeu a 97.228, sendo que a maioria está concentrada na região Sudeste (SINDUSFARMA, 2018).

4.2 Controle de qualidade na indústria farmacêutica

A produção de medicamentos compreende etapas de extração de matéria-prima, purificação, síntese química e processamento (BRASIL, 2005a). O controle de qualidade da indústria farmacêutica constitui-se de um conjunto de práticas cujo objetivo é inspecionar se essas etapas produtivas estão de acordo com as

especificações da farmacopeia e da legislação vigente. As não conformidades refletem em prejuízos gerados pelo retrabalho, perda de credibilidade e, nos casos extremos, pode ocorrer até a anulação da licença de funcionamento da empresa e do registro do produto (PEIXOTO et al., 2005).

“Os controles de processo são utilizados desde a segunda década do último século [...] constituindo-se num poderoso instrumento para a manutenção da sua estabilidade” (SILVA; FILHO; SANTOS, 2008). O controle de qualidade de produtos e serviços relacionados à saúde recebe uma importância ainda maior. Sendo assim, as indústrias farmacêuticas têm realizado grandes investimentos e destinado seus melhores recursos para assegurar a qualidade da produção. Essa é garantida através de pesquisas e melhorias contínuas nos procedimentos e técnicas de produção, além do cumprimento de diretrizes pré-estabelecidas e normas sanitárias (FIOCCHI; MIGUEL, 2006).

Durante milhares de anos, o controle dos medicamentos utilizados ficava restrito aos místicos curadores e à comunidade médica. Até que, no século IX, em Bagdá, foi criado o primeiro serviço governamental de vigilância das atividades dos médicos e boticários. A regulamentação da prática médica teve início pouco mais tarde na Europa – séculos XII e XIII – e rapidamente se espalhou, devido à eficiência e aos benefícios percebidos na utilização de normas (OLIVEIRA, 2013). Surtos e tragédias patológicas marcaram dolorosamente a história da humanidade. Muitos casos foram ocasionados devido à falta de leis e regulamentos que auxiliassem no controle de qualidade de medicamentos. Gradativamente, os governos criaram leis mais rígidas e específicas, além de órgãos fiscalizadores que impuseram aos produtores de medicamentos um aprimoramento de suas técnicas de controle de qualidade (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2013).

Para regularizar sua prática e atender aos padrões de qualidade, a indústria farmacêutica segue os requisitos de qualidade e especificações de insumos e equipamentos determinados pela farmacopeia. Essa surgiu da necessidade de padronizar os processos produtivos de fármacos, uma vez que a uniformidade é essencial para a garantia da qualidade. O termo farmacopeia foi utilizado pela primeira vez no final do século XVI, em um livro que continha inúmeras especificações para o preparo de medicamentos, em Bérgamo, na Itália (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A evolução da concepção de regulamentos aplicáveis à área da saúde contou com grande contribuição dos Estados Unidos. A essência de uma política de saúde pública eficiente é o respeito ao ser humano, e esta ideologia igualitária e de valorização à vida esteve presente desde a independência do país. Em 1813, nascera a primeira lei norte-americana que regulamentava a qualidade dos produtos farmacêuticos. Ainda assim, muitos desastres ocorreram no país; como em 1901, quando um surto de difteria causou dezenas de mortes na cidade de *St. Louis*, em consequência da contaminação da vacina antidiftérica. Outro incidente de grande repercussão ocorreu em 1961, em que uma molécula chamada talidomida foi comercializada na forma de medicamento, vendida sem prescrição e liberada sem os testes de controle adequados. Posteriormente, percebeu-se que existia uma correlação entre a substância e os casos registrados de anomalias congênitas, a focomelia. Os casos estiveram presentes em várias partes do mundo (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2013).

Em resposta às tragédias ocorridas pelo uso de medicamentos não confiáveis, o congresso dos Estados Unidos criou emendas para a *Federal Food and Drug Act*, criada em 1906. Até aquele momento, a legislação não exigia medidas eficientes relacionadas à qualidade dos medicamentos. No entanto com a aprovação da emenda *Harris-Kefauver* foi estabelecida a comprovação da eficácia dos medicamentos assim como o esclarecimento dos riscos e benefícios que o mesmo representa ao consumidor. A legislação evoluiu até a atual *Food and Drug Administration* (FDA), órgão governamental cuja função é controlar os alimentos, medicamentos, cosméticos e produtos radioativos para garantir a segurança dos mesmos através de testes e pesquisas que asseguram a qualidade da saúde pública. A FDA tem influência mundial sobre os padrões de qualidade de fármacos (GOODMAN; GILMAN, 2012).

O Brasil, por sua vez, concebeu sua primeira farmacopeia em 1926, na iniciativa do ex-presidente Getúlio Vargas de regulamentar a profissão de farmacêutico a partir do Decreto n.º 19.606 e do Decreto n.º 20.377. Estas normas foram influenciadas pelo FDA. A partir de 1940, foi o Decreto n.º 20.297 que controlou as atividades das indústrias farmacêuticas, até 1976, quando foi constituída a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Esse corpo normativo transformou-se em agência em 1998, e, no começo do ano seguinte, o Congresso

aprovou a Lei n.º 9.782 para a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (OLIVEIRA, 2013). No art. 6ª a lei determina que:

A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Desde então, a Anvisa - autarquia vinculada ao Ministério da Saúde - atua controlando e fiscalizando os medicamentos comercializados no Brasil. A resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Nela, a garantia da qualidade é assegurada pelo art 11º através das seguintes práticas: elaboração de documentos formais que apresentem as especificações para as operações de produção e controle; controle da matéria-prima, produtos intermediários e produtos a granel, bem como a realização de calibrações e validações; distribuição dos medicamentos somente após a certificação dos responsáveis de que cada lote produzido tenha seguido os requisitos de produção; fornecimento das instruções necessárias para o armazenamento adequado dos medicamentos de modo que a qualidade seja mantida até o fim do prazo de validade; realização periódica de auto inspeções e auditorias internas que avaliem a efetividade do controle de qualidade; observação e correção de desvios e existência de um controle de mudanças que conduzam avaliações regulares da qualidade dos medicamentos, a fim de assegurar a melhoria contínua (BRASIL, 2010c).

A fabricação de um medicamento é resultante de um processo complexo cuja mão de obra, matéria-prima e máquinas devem se associar seguindo uma política de qualidade total. Desse modo, o controle de qualidade se aplica desde a inspeção de insumos e matérias-primas até a análise do produto final (medicamentos). Para atingir a qualidade total, é preciso realizar durante todo o processo ensaios que comprovem a qualidade do produto. Esses ensaios são iniciados com o reconhecimento da identidade e pureza da matéria-prima. Ao longo do processo, o controle de qualidade é realizado em cada etapa produtiva, através de inspeções que verificam se os protocolos de operação estão sendo seguidos. Finalmente, são realizados ensaios que aferem as propriedades do produto final a fim de compará-las com os padrões pré-determinados, como, por exemplo, dissolução. Na última

etapa, por exemplo, observa-se a qualidade da embalagem (AIACHE; AIACHE; RENOUX, 1998).

4.3 Anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizou o primeiro estudo a nível nacional sobre a hipertensão arterial de brasileiros com mais de 18 anos, através de questionários domiciliares. Constatou-se que mais de um quinto da população apresentava hipertensão, o que corresponde a 31,3 milhões de pessoas. O diagnóstico é mais comum entre as mulheres, enquanto a ocorrência dos casos aumenta proporcionalmente à idade e é inversamente proporcional ao nível de escolaridade. A população de raça/cor negra apresentou os maiores índices de hipertensão, bem como os moradores urbanos, sobretudo da região Sudeste (ANDRADE et al., 2015).

A hipertensão arterial sistêmica - condição na qual a pressão sistólica excede 140 mm de Hg ou a pressão diastólica excede 90 mm de Hg - é uma das doenças com maior número de casos entre os adultos no mundo todo. Ela representa um sério risco para as doenças do sistema cardiovascular. Sendo assim, verifica-se a importância que o tratamento tem para a vida dos hipertensos. Este tratamento envolve mudanças de hábitos que têm como objetivo reduzir ou eliminar as causas da doença, como, por exemplo: histórico familiar, alta ingestão de sódio, obesidade, inatividade física, alcoolismo e estresse. Além de tratar as causas, recomenda-se o uso de medicamentos controladores da pressão arterial. Para o tratamento medicamentoso da hipertensão, deve-se considerar as particularidades e o histórico de cada paciente. Existem várias classes de anti-hipertensivos e uma delas é a dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (SILVA, 2013).

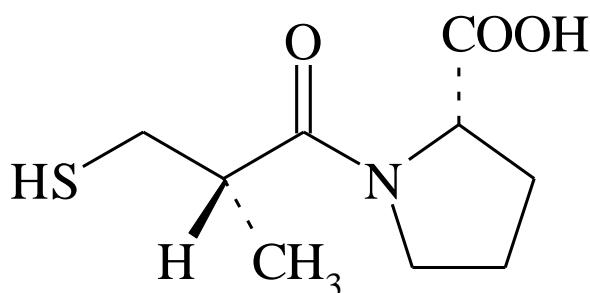
Essas drogas reduzem a pressão arterial através da inibição da angiotensina II. Na década de 50, foram reconhecidas duas formas de angiotensina: decapeptídeo (angiotensina I) e octapeptídeo (angiotensina II). A segunda é decorrente da clivagem proteica por uma enzima conversora da angiotensina (ECA). Em altas concentrações, a ECA representa um grande risco para a hipertensão arterial, associadamente o aumento do nível da angiotensina II causa um intenso aumento da pressão sanguínea (GOODMAN; GILMAN, 2012).

4.3.1 Captopril

O captopril foi o primeiro fármaco utilizado como inibidor da ECA, descoberto a partir de pesquisas que evidenciaram a relação entre o veneno da jararaca *Bothrops jararacae* a redução da pressão arterial (BARREIRO; FRAGA, 2015). Tal descoberta foi realizada por Sérgio Ferreira e Rocha Silva (1965) na Faculdade de Medicina de São Paulo (PEIXOTO et al., 2005).

A fórmula molecular do captopril é $C_9H_{15}NO_3S$, e sua nomenclatura segundo a IUPAC é 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina. Ele é caracterizado como um pó cristalino branco ou quase branco, cujo ponto de fusão varia entre 105 °C e 108 °C. Apresenta solubilidade em água, etanol, clorofórmio e metanol. Deve estar contido entre 97,5 e 102% em relação à substância dessecada. A FIG.2 apresenta a fórmula estrutural dessa molécula (BRASIL, 2010b). Seu grupo ácido carboxílico possui pKa igual a 3,7 (SKOOG et al., 2014).

Figura 2 - Estrutura molecular do captopril



Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010.

A ação anti-hipertensiva do captopril deve-se ao mecanismo de eliminação da angiotensina II do fluxo sanguíneo (SILVA, 2013). A estrutura do captopril é semelhante à estrutura da prolina – aminoácido que constitui a estrutura da angiotensina. Em razão desta semelhança o captopril impede a clivagem da angiotensina I em angiotensina II, atuando como um potente oponente da ECA. A redução da quantidade de angiotensina II ocasiona a vasodilatação (FRAGA et al., 2010).

Entre os anti-hipertensivos, o captopril se destaca pela sua segurança e eficácia. O *Quality-of-Life Hypertension Study Group* declarou a superioridade do efeito que o captopril tem em relação à qualidade de vida (TESTA et al., 1993). A

questão da qualidade de vida é um fator de grande relevância na escolha de um fármaco para a redução da hipertensão arterial, pois na maioria dos casos o tratamento é duradouro (GOODMAN; GILMAN, 2012).

O estudo farmacocinético é um fator determinante para que um fármaco alcance seu órgão-alvo na concentração ideal para executar um efeito terapêutico. A farmacocinética estuda a influência das barreiras fisiológicas que interferem na atuação do fármaco, bem como a absorção e distribuição do mesmo no organismo (GOLAN et al., 2014).

O captopril é de via oral e tem rápida absorção. Cerca de 25 a 30% do fármaco circulante se liga às proteínas plasmáticas. A meia vida de eliminação aparente da corrente sanguínea é menor do que 3 horas, e mais de 95% da concentração absorvida é eliminada na urina - 40 a 50% como fármaco inalterado e o restante como metabólitos [composto intermediário das reações enzimáticas do metabolismo]. O comprometimento renal pode resultar em acúmulo do fármaco (BRASIL, 2009a).

4.3.1.1 Captopril comprimidos

Os comprimidos são definidos como uma forma farmacêutica sólida que contém única ou múltiplas doses de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes - substâncias farmacologicamente inativas que se associam ao princípio ativo para ajudá-lo na preparação ou estabilidade e que existem nos medicamentos para completar sua massa ou volume. Eles são obtidos pela compressão de volumes uniformes de partículas: materiais em pós, cristalinos ou grânulos (BRASIL, 2010b; AULTON, 2005).

O comprimido é uma das formas farmacêuticas mais populares do mercado e apresenta inúmeras vantagens em relação às demais formas. Possui o menor custo entre as formas farmacêuticas orais, a maior estabilidade e conservação das propriedades físico-químicas, possibilita a administração de diferentes e precisas concentrações do fármaco por dosagem e possui variações muito pequenas de conteúdo entre diferentes amostras (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O processo de fabricação dos comprimidos de captopril inicia-se com a tamisação. A tamisação é um processo de ajuste da granulometria dos pós que constituem a formulação do medicamento. Em seguida, ocorre a mistura desses

componentes e a compressão. Nessa etapa, as máquinas compressoras ajustam o peso médio dos comprimidos e a quantidade do princípio ativo presente. Assim, os comprimidos são embalados e armazenados até a distribuição (ALENCAR; SOUZA JUNIOR, 2008).

No mercado farmacêutico estão disponíveis os comprimidos de 12,5 mg, 25 mg e 50 mg de captopril, visto que o medicamento de referência é o *Capoten*[®] da *Bristol Myers Squibb* - empresa biofarmacêutica global (BRASIL, 2005b). No Brasil, ele é comercializado na forma de produto referência, similar e genérico.

Os medicamentos referência são pioneiros, resultados de pesquisas e processos inovadores, sendo registrados pelos órgãos de vigilância sanitária competentes do país onde é comercializado. Ao ser lançado no mercado, o medicamento referência automaticamente se torna parâmetro para os estudos de bioequivalência (estudo responsável por comprovar equivalência biológica) e biodisponibilidade (estudo que compara os medicamentos quanto à fração de uma dose administrada que atinge a circulação sistêmica) nos registros de medicamentos genéricos e similares (BRASIL, 2003).

O medicamento genérico é considerado uma duplicação do medicamento referência. Para ser registrado como tal, o medicamento genérico precisa comprovar bioequivalência e biodisponibilidade com o medicamento referência. Desse modo, o medicamento genérico pode ser intercambiável, ou seja, é capaz de substituir o medicamento referência sem prejuízo (BRASIL, 2003).

Os medicamentos similares apresentam a mesma ou as mesmas substâncias ativas, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência. São identificados por nome comercial ou por sua marca e podem apresentar diferenças em relação ao medicamento referência nos quesitos: tamanho, forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos (BRASIL, 2003).

4.4 Controle de qualidade do captopril

Os comprimidos de captopril podem sofrer variações em algumas características, como diâmetro, espessura, tamanho, peso, forma, dureza e modos de desintegração. Ao longo do processo produtivo dos comprimidos, esses fatores devem ser controlados, com o propósito de garantir a boa aparência do produto e a

sua eficácia terapêutica (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2005). Estabilidade física e química, desintegração, integridade, friabilidade e homogeneidade da superfície também são propriedades dos comprimidos que devem ser monitoradas para o controle de qualidade (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A maioria das indústrias de medicamentos utiliza processos em batelada [processo industrial descontínuo que, a cada lote produtivo, permite a produção de múltiplos medicamentos com as mesmas especificações]. Nesses processos, a qualidade dos insumos e do produto final é avaliada, predominantemente, por testes e análises laboratoriais. Um dos maiores desafios da técnica de controle por lotes é a ampla variedade de condições operacionais existentes nas etapas produtivas, por esse motivo, torna-se necessário um monitoramento preciso e permanente do processo. Outro fator que representa um desafio para o controle das etapas produtivas é a falta de instrumentação específica para a inspeção de variáveis críticas do processo. É de grande importância que os instrumentos forneçam a informação em tempo real para que as ações de controle sejam mais eficazes; requisito fundamental para que o processo atenda às boas práticas de fabricação (ALENCAR; SOUZA JUNIOR, 2008).

Para atender às exigências do controle de qualidade na produção de medicamentos, é necessário garantir que a matéria-prima, equipamentos e demais insumos desempenhem suas funções com confiabilidade, inspecionar as etapas produtivas e mão de obra, além de avaliar o produto final através de testes (AIACHE; AIACHE; RENOUX, 1998). Os comprimidos de captopril seguem as mesmas exigências e cumprem testes específicos para sua formulação, forma farmacêutica e mecanismo de ação, tais como: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, entre outros.

5 METODOLOGIA

A presente metodologia foi desenvolvida através dos métodos de pesquisa bibliográfica e de testes de controle de qualidade. Baseando-se em trabalhos como de Peixoto et al. (2005), Silva, Filho e Santos (2008), Alencar e Souza (2008), Fraga et al. (2010), Rocha e Galende (2014) foi possível relacionar a fundamentação teórica à análise qualitativa e quantitativa dos procedimentos realizados.

5.1 Procedimentos experimentais

Foram escolhidos aleatoriamente quatro medicamentos para a experimentação que têm em comum o princípio ativo captopril: os genéricos A e B e os similares C e D. Por questões de sigilo, as empresas fornecedoras destes produtos não são identificadas neste trabalho. Todos os comprimidos contêm 25 mg do princípio ativo. As amostras foram obtidas no comércio de Japaraíba, município localizado no centro-oeste mineiro.

A experimentação baseou-se na realização dos seguintes testes: peso médio, desintegração, friabilidade, dureza, dissolução e análise do rótulo e embalagem dos medicamentos. Esses testes foram realizados para cada um dos medicamentos mencionados, utilizando amostras aleatórias de um mesmo lote. Os procedimentos foram executados de acordo com os padrões estabelecidos pela Anvisa através da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a). A Anvisa também estabelece os parâmetros que determinam os resultados dos testes como satisfatórios ou não.

5.1.1 Peso médio

O peso dos comprimidos é definido pela quantidade de pó ou granulado inseridos na matriz [refere-se a massa dos comprimidos, não está relacionado com a força peso]. Ao longo do processo de compressão dos comprimidos, verifica-se se os mesmos possuem conteúdos e pesos ideais. O controle dos pesos dos comprimidos é importante, pois é através do peso que se determina a formulação das formas farmacêuticas; conseqüentemente irá intervir na concentração de princípio ativo, o que torna este teste primordial (RIBEIRO, 2007).

O peso médio dos comprimidos foi obtido pela pesagem individual de 20 comprimidos. Foi utilizada a balança de precisão, de marca *Shimadzu*, modelo AUY-220 e quatro casas de precisão (FIG. 3). A massa de cada comprimido foi registrada durante a pesagem, possibilitando o cálculo do peso médio das amostras.

Aceita-se até duas unidades de comprimidos fora do limite de variação em relação ao peso médio. Para comprimidos não revestidos cujo peso médio é menor ou igual a 80 mg, a variação de peso permitida é $\pm 10,0\%$. Entretanto, nenhuma unidade pode apresentar peso acima ou abaixo do dobro da porcentagem permitida.

Figura 3 - Balança analítica utilizada na pesagem dos comprimidos



Fonte: AUTORA, 2018.

5.1.2 Determinação de resistência mecânica dos comprimidos

A resistência mecânica dos comprimidos refere-se à capacidade dos mesmos de resistir à ruptura ocasionada por quedas ou fricção que podem ocorrer durante os processos produtivos, armazenamento e transporte. Para avaliar a qualidade integral dos comprimidos, utiliza-se testes como: dureza e friabilidade.

5.1.2.1 Dureza

A dureza está relacionada à capacidade de resistência de comprimidos ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo diretamente proporcional à força de compressão aplicada no comprimido e inversamente proporcional a porosidade do mesmo. O teste de dureza é aplicável, principalmente, a comprimidos não revestidos e consiste em submeter as amostras à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para danificar o comprimido.

Utilizou-se 10 comprimidos, dos quais foi eliminado qualquer resíduo superficial. Em seguida, os comprimidos foram submetidos, individualmente, à força aplicada pelo durômetro, de marca *Erweka* e modelo TBH 325 TD (FIG. 4). Observou-se e registrou-se a força necessária para a ruptura de cada unidade. Segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010a), a dureza mínima aceitável equivale a 30 N.

Figura 4 - Durômetro



Fonte: AUTORA, 2018.

5.1.2.2 Friabilidade

O teste de friabilidade consiste em submeter os comprimidos à ação mecânica de aparelhagem específica para avaliar como eles resistem à abrasão.

Essa resistência é medida através da variação de peso dos comprimidos após serem submetidos ao teste. Tal variação representa a friabilidade, que é medida em função da porcentagem de pó perdido. O teste se aplica, exclusivamente, a comprimidos não revestidos. Ao final do procedimento, nenhum comprimido pode estar quebrado, lascado, rachado ou partido. Em relação à perda, aceita-se no máximo 1,5% do peso inicial do comprimido.

Foram pesados, em uma única vez, 10 comprimidos, utilizando-se a balança analítica, de marca *Mettler Toledo* e modelo XP56 (FIG. 5). Após a pesagem, eles foram introduzidos no friabilômetro, de marca *Ethik* e modelo 300 (FIG. 6). Ajustou-se a velocidade do aparelho para 25 rotações por minuto, manteve-se essa velocidade por 4 minutos. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo em pó da superfície dos comprimidos e eles foram pesados novamente. Observou-se se os comprimidos estavam intactos.

Figura 5 - Balança analítica utilizada na pesagem dos comprimidos para o teste de friabilidade



Fonte: AUTORA, 2018.

Figura 6 - Friabilômetro



Fonte: AUTORA, 2018.

5.1.3 Desintegração

O teste de desintegração permite avaliar se a desintegração dos comprimidos ocorre dentro do limite de tempo especificado, ao submeter seis unidades do lote à ação de aparelhagem e condições específicas. Para boa avaliação, ao final desse teste, não deve haver nenhum resíduo das unidades testadas na tela metálica do aparelho de desintegração. Consideram-se desintegradas as unidades que, ao decorrer do teste, se transformam em massa pastosa, contanto que não apresentem núcleo palpável.

O aparelho utilizado consiste de um sistema de cestas e tubos, de um béquer apropriado para o líquido de imersão (água), de um termostato para regular a temperatura do líquido a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ e de um mecanismo que movimenta verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão, com frequência constante e percurso específico. Na extremidade da cesta foi adaptado um disco de material transparente que possui seis orifícios nos quais são introduzidos os tubos. Na face externa do disco inferior encontra-se uma tela de arame de aço inoxidável.

Para dar início ao teste, colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionou-se um disco a cada tubo e acionou-se o desintegrador, de marca *Ethik* e modelo 301 (FIG. 7). Decorrido o tempo especificado – máximo de 30 minutos para comprimidos não revestidos – o movimento da cesta foi interrompido, e observou-se o aspecto do material em cada um dos tubos a fim de perceber a desintegração.

Figura 7 - Desintegrador



Fonte: AUTORA, 2018.

5.1.4 Dissolução

A absorção do fármaco pelo organismo está relacionada à capacidade de o princípio ativo liberar-se no organismo e às condições fisiológicas. O estudo do perfil de dissolução permite avaliar a forma como um fármaco é liberado em um intervalo de tempo conhecido e determinar como as características dos comprimidos podem afetar a dissolução e comprometer a bioequivalência (BRUM et al., 2012; PUGENS et al., 2008).

Para verificação de biodisponibilidade, utiliza-se a comparação de perfis de dissolução de diferentes medicamentos. O teste de dissolução fornece embasamento técnico-científico para a intercambialidade entre o medicamento testado (genérico ou similar) e sua referência (STORPIRTS et al., 2004).

De acordo com a Resolução – RDC nº 31 (BRASIL, 2010d), o estudo de perfil de dissolução comparativo consiste em um ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos que avalia a dissolução de uma determinada substância ativa comparando duas formulações. Essas referem-se ao medicamento de referência e ao medicamento teste, que devem ser testados simultaneamente. Para este teste, adotou-se como medicamento referência o medicamento D, visto que ele é um medicamento similar equivalente ao medicamento referência. Essa intercambialidade é assegurada pela RDC nº 58 (BRASIL, 2014b) de acordo com a lista de medicamentos intercambiáveis disponível no portal da Anvisa (BRASIL, 2014a).

O aparelho de dissolução é composto por recipientes abertos de forma cilíndrica e fundo hemisférico (cubas), aos quais pode ser adaptada tampa de material inerte, com aberturas adequadas para o agitador, coleta de amostras e inserção de termômetro. Utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável. Antes de se iniciar o teste, colocou-se a amostra dentro da cesta seca, e, durante a execução, tomou-se cuidado para manter uma distância de 25 ± 2 mm entre a parte inferior da cesta e o fundo interno do recipiente que contém o meio de dissolução.

Foram utilizadas 6 unidades do comprimido testado. Adotou-se como meio de dissolução o ácido clorídrico (HCl) 0,1 M. Inicialmente, prendeu-se os cestos nas hastes e inseriu-se 1 comprimido em cada tuba do dissolutor, de marca Distek e modelo *evolution* 6100 (FIG. 8). Foram adicionados 900 mL do meio de dissolução em cada tuba, aguardou-se até que a temperatura das cubas se estabilizasse em $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e retirou-se o termômetro antes que iniciasse a agitação. A agitação foi iniciada com velocidade de 50 rpm.

Figura 8 - Dissolutor



Fonte: AUTORA, 2018.

Nos tempos de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos foram retiradas da região intermediária entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto alíquotas de 5 ml para análise. Decorridos 20 minutos, as amostras coletadas foram filtradas em filtro PTFE (filtro de membrana de politetrafluoretileno), diluídas e quantificadas por meio de espectroscopia UV a 212 nm.

Para o preparo da solução, 27,8 mg de captopril foram pesados e transferidos para um balão volumétrico de 100 ml, completou-se o volume com HCl 0,1 M. Homogeneizou e transferiu-se 5 ml desta solução para o balão volumétrico de 50 ml, completou-se o volume com HCl 0,1 M. Fez-se a leitura direta, em espectrofotômetro a 212 nm utilizando HCl 0,1 M como branco.

Calculou-se a quantidade de captopril dissolvida no meio de dissolução (Q), através da comparação entre as leituras obtidas da solução padrão e da solução teste. O limite de tempo especificado para que ocorresse a dissolução de não menos

que 80% da quantidade declarada dos comprimidos de captopril foi de 20 minutos, conforme a legislação específica.

Os perfis de dissolução foram traçados a partir da quantidade de substância dissolvida em cada intervalo de tempo. A comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos similares e genéricos, em relação à referência, foi realizada a partir das médias da concentração de dissolução em cada intervalo de tempo. Estes resultados foram submetidos ao teste estatístico de análise de variância. O intervalo de confiança, para determinação dos limites superior e inferior de variação aceita, baseou-se nos percentuais de absorvância dos comprimidos referência (D).

5.1.5 Análise do rótulo e embalagem

Na análise do rótulo e da embalagem dos medicamentos, foram consideradas as exigências da Anvisa descritas no regulamento técnico disposto na resolução RDC nº 71, divulgada em 22 de dezembro de 2009 (BRASIL, 2009b). Esse regulamento tem como objetivo adequar os rótulos de todos os medicamentos registrados e comercializados no Brasil para que a compreensão dos usuários dos medicamentos acerca do conteúdo seja garantida. Trata-se de uma questão de segurança e qualidade.

A análise baseou-se na observação das informações presentes nas embalagens primária e secundária dos medicamentos, bem como nas condições estruturais das mesmas. Para efeito desse regulamento técnico, adota-se as seguintes definições: a embalagem primária é aquela que mantém contato direto com o medicamento, enquanto a secundária é aquela que está externa ao medicamento, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário.

De acordo com o artigo 5 da RDC nº 71, os rótulos das embalagens secundárias devem conter informações como: o nome comercial do medicamento; a denominação genérica de cada princípio ativo (em letras maiúsculas), a concentração de cada princípio ativo; a via de administração; a quantidade total de peso líquido, volume e unidades farmacotécnicas; a forma farmacêutica; a restrição de uso por faixa etária, na face principal e em caixa alta; indicações sobre os cuidados e condições de conservação; o nome e o endereço da empresa titular do registro no Brasil; se o medicamento é importado, ou se a empresa fabricante e/ou

responsável pela embalagem diferir da empresa titular do registro, a embalagem deve apresentar os dados da(s) respectiva(s) empresa(s).

Ainda sobre as informações exigidas para embalagem secundária, tem-se: o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro; a expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável; o nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia da empresa titular do registro; o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa titular do registro ou de sua responsabilidade e a sigla "MS" adicionada ao número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (DOU), sendo necessários os treze dígitos.

Os artigos 6 e 7 estão relacionados aos cuidados e advertências que deve apresentar a embalagem secundária, tais como: a indicação ao paciente e ao profissional a visualização da bula, para informações sobre indicações, contraindicações e precauções, além de conter, em caixa alta, a seguinte frase: "todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças."

As informações referentes às embalagens primárias estão descritas no artigo 8, que traz as seguintes exigências: o nome comercial do medicamento; a denominação genérica de cada princípio ativo, em letras maiúsculas; a concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica; a via de administração; o nome da titular do registro ou sua logomarca desde que a mesma contenha o nome da empresa e o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), da empresa titular do registro ou de sua responsabilidade.

Os artigos entre 42 e 49 compõem a seção que regulamenta a rotulagem dos medicamentos genéricos com determinações especiais, tais como: a frase "Medicamento genérico Lei Nº. 9.787, de 1999", em destaque; o logotipo que os identifica, impresso dentro de uma faixa amarela disposta em sua face principal e faces laterais.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a realização das análises dos resultados obtidos nos testes supracitados e possível discussão sobre seus aspectos e valores baseou-se em trabalhos como os de Cleto (2012), Santos (2012) e Linsbinski, Musis e Machado (2008).

6.1 Peso médio

Na TAB. 2 estão listados os pesos individuais dos 20 comprimidos dos medicamentos utilizados, com seus respectivos pesos médios e desvios padrões. O desvio padrão é uma medida de dispersão que, neste caso, reflete a distribuição dos pesos dos comprimidos em relação à média aritmética dos mesmos, ele representa quão distantes (dispersos) os pesos individuais estão do peso médio. Por se tratar de uma quantidade de comprimidos que não representa todo o lote produtivo - amostra limitada - utilizou-se o desvio padrão amostral (S).

Tabela 2 - Pesos individuais (em g), pesos médios e desvios padrões amostrais dos comprimidos contendo captopril 25 mg referentes aos medicamentos A, B, C e D

Comprimido	A	B	C	D
1	0,1581	0,1719	0,1273	0,0976
2	0,1607	0,1676	0,1264	0,0996
3	0,1598	0,1616	0,1286	0,1005
4	0,1579	0,1682	0,1325	0,0987
5	0,1594	0,1742	0,1292	0,0996
6	0,1562	0,1639	0,1300	0,1007
7	0,1595	0,1727	0,1293	0,0998
8	0,1608	0,1718	0,1286	0,0989
9	0,1597	0,1622	0,1290	0,1002
10	0,1608	0,1665	0,1307	0,0991
11	0,1621	0,1627	0,1294	0,1009
12	0,1600	0,1670	0,1313	0,0994
13	0,1599	0,1629	0,1313	0,1011
14	0,1590	0,1632	0,1293	0,0997
15	0,1586	0,1619	0,1322	0,1011
16	0,1623	0,1621	0,1306	0,0997
17	0,1600	0,1691	0,1302	0,0989
18	0,1630	0,1728	0,1275	0,0993
19	0,1628	0,1656	0,1299	0,1001
20	0,1644	0,1724	0,1291	0,1021
Peso médio	0,1603	0,1670	0,1296	0,0999
S	0,001955	0,004378	0,001568	0,001027

Fonte: AUTORA, 2018.

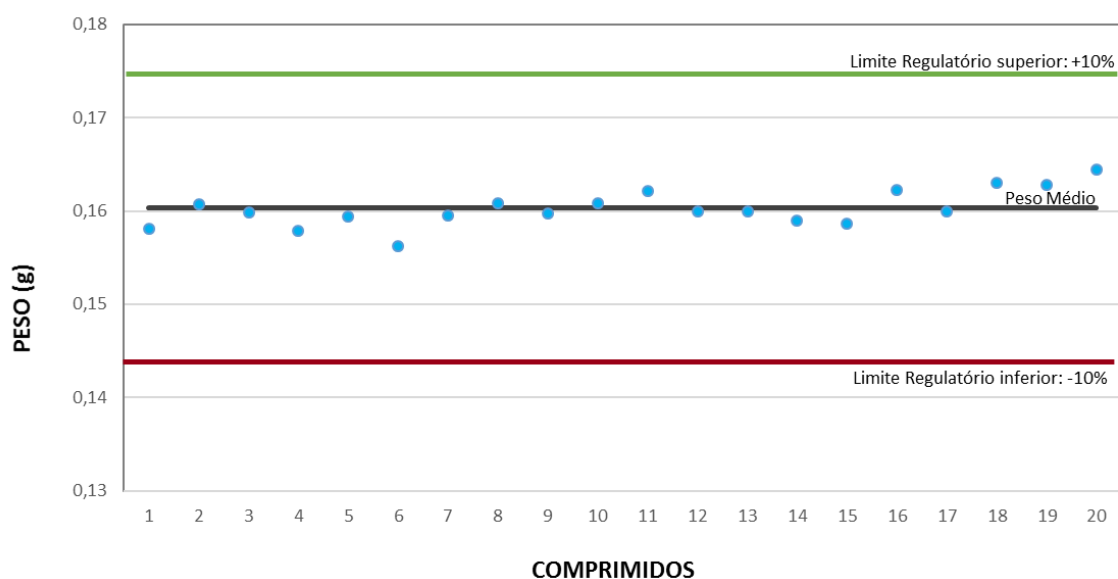
Diante dos dados obtidos, constatou-se que nenhum comprimido teve seu peso acima ou abaixo do limite de variação (10%) em relação à média. Os resultados foram satisfatórios para os quatro medicamentos, mediante à norma legislativa e regulamentária. Em relação ao desvio padrão amostral, percebe-se que a dispersão foi pequena em todos os medicamentos, sendo o medicamento com melhor distribuição dos pesos o D. Quanto menor for o valor do desvio padrão amostral encontrado, mais homogêneos são os dados, ou seja, menor será a dispersão em torno da média

O medicamento A teve o peso de seus comprimidos individuais variando entre 0,16% e 2,59% em relação ao peso médio de sua amostra, enquanto a massa individual dos comprimidos do medicamento B apresentou uma variação entre 0,009% e 4,12% em relação ao peso médio de sua amostra. Percebeu-se que, em geral, a massa individual dos comprimidos do genérico A variou menos que do genérico B.

Em relação ao peso médio de suas amostras, a variação da massa individual dos comprimidos do similar C foi de 0,17% a 2,55%. Para o similar D, a variação da massa individual dos comprimidos foi de 0,05% e 2,31%. Observando-se a totalidade, constatou-se que a massa individual dos comprimidos do similar D variou menos que do similar C.

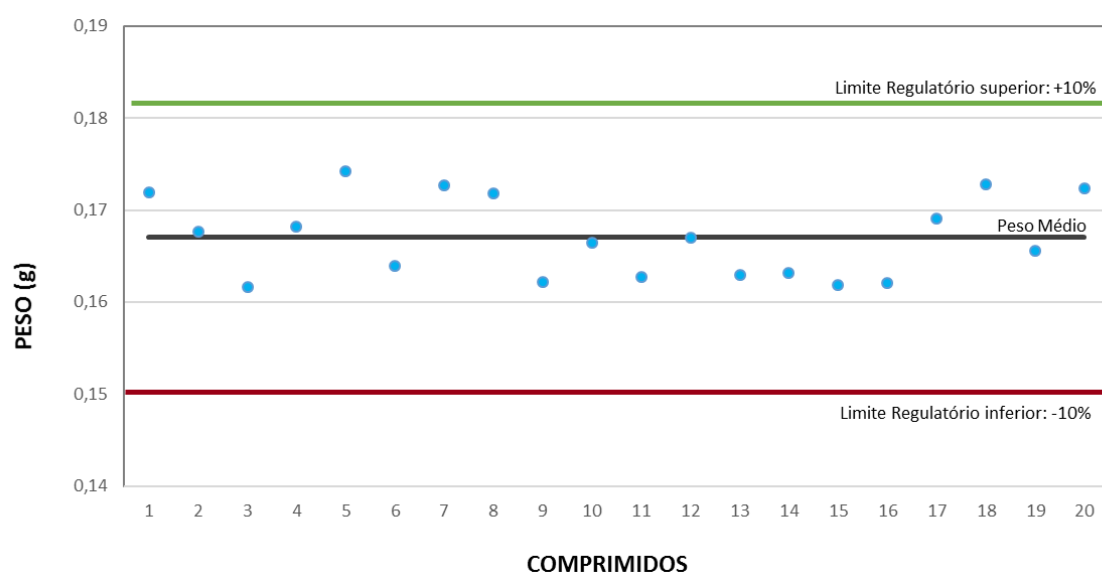
As FIG. 9, 10, 11 e 12 são gráficos que ilustram a variação do peso dos 20 comprimidos dos medicamentos A, B, C e D, respectivamente.

Figura 9 – Gráfico da dispersão do peso individual dos comprimidos de A em relação à média amostral



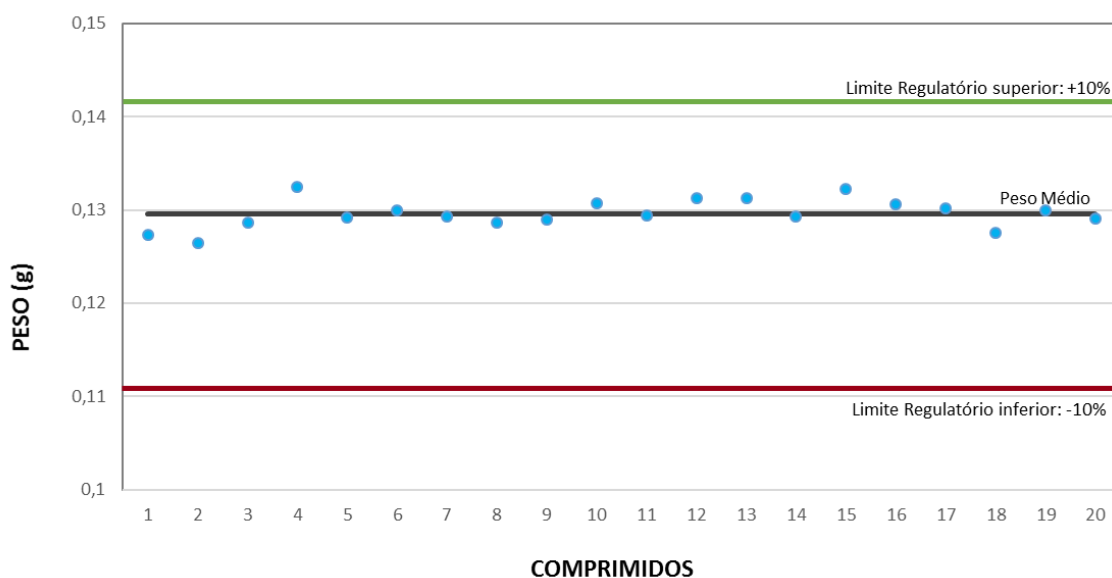
Fonte: AUTORA, 2018.

Figura 10 – Gráfico da dispersão do peso individual dos comprimidos de B em relação à média amostral



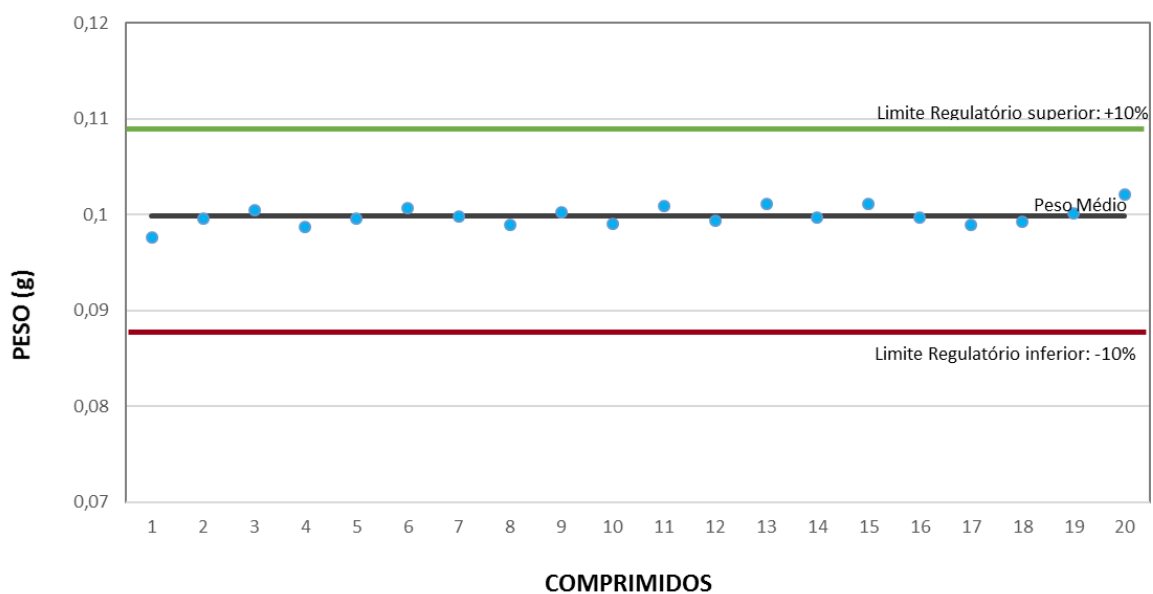
Fonte: AUTORA, 2018.

Figura 11 – Gráfico da dispersão do peso individual dos comprimidos de C em relação à média amostral



Fonte: AUTORA, 2018.

Figura 12 – Gráfico da dispersão do peso individual dos comprimidos de D em relação à média amostral



Fonte: AUTORA, 2018.

É perceptível que os pesos do medicamento D se distribuem da maneira menos dispersa em torno da média e que os pesos do medicamento B apresentam a distribuição mais heterogênea em relação à média.

6.2 Dureza

A análise de dureza dos comprimidos possibilita avaliar a biodisponibilidade do fármaco no organismo, bem como a resistência dos mesmos. Os comprimidos devem apresentar uma dureza que permita a resistência à ruptura durante o transporte, acondicionamento e manuseio e que, ao mesmo tempo, não impeça a desintegração no organismo.

A dureza dos medicamentos é representada pela média dos valores registrados nas determinações individuais de cada comprimido. Os valores individuais de dureza e a média dos mesmos relativos aos medicamentos A, B, C e D estão demonstrados na TAB.3.

Tabela 3 - Valores de dureza, em N (newtons), relativos às amostras dos medicamentos A, B, C e D e suas respectivas médias

Comprimido	A	B	C	D
1	75,02	65,02	45,01	51,98
2	72,96	133,96	50,01	58,94
3	65,02	107,97	45,99	55,02
4	78,94	82,96	48,94	47,96
5	78,94	94,93	44,03	56,98
6	91,01	106,01	45,99	55,02
7	72,96	91,01	47,96	52,96
8	81,00	96,01	55,02	55,02
9	71,98	94,93	50,01	56,00
10	68,94	96,01	50,01	53,94
Dureza média	75,68	96,89	48,30	54,38

Fonte: AUTORA, 2018.

Os resultados de dureza para os medicamentos A, B, C e D foram 75,68; 96,89; 48,30 e 54,38 N, respectivamente. Observa-se que o medicamento B apresentou um valor de dureza significativamente maior que os demais, entretanto, todos os produtos expressaram valores de dureza acima do limite especificado (30 N).

6.3 Friabilidade

Os resultados dos testes de friabilidade dos medicamentos A, B, C e D e a relação entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos, ao longo do teste estão demonstrados na TAB. 4.

Tabela 4 - Relação de perda mássica dos comprimidos para determinação da friabilidade

Medicamento	A	B	C	D
Peso inicial (g)	3,1951	3,2072	2,5942	2,005
Peso final (g)	3,1841	3,1986	2,5918	2,003
Variação (g)	0,011	0,0086	0,0024	0,0002
% perda	0,34	0,27	0,09	0,01

Fonte: AUTORA, 2018.

Percebeu-se uma perda de 0,34%, 0,27%, 0,09% e 0,01% do peso, para A, B, C e D, respectivamente. Além disso, pode-se constatar que nenhum comprimido esteve, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido.

Os valores obtidos são considerados satisfatórios para todos os produtos, uma vez que estão abaixo do valor máximo especificado pela farmacopeia brasileira: 1,5%. Essa verificação é muito importante, pois avalia a resistência mecânica dos comprimidos ao longo do percurso pelo qual eles passam até chegar ao paciente. A perda de peso revela a habilidade do comprimido de resistir ao atrito durante o manuseio, acondicionamento e transporte. A alta friabilidade, ocasionada pela perda de peso, pode provocar a redução do princípio ativo, o que compromete a qualidade do medicamento (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

6.4 Desintegração

Ao fim do teste de desintegração, não se encontrou nenhum resíduo dos comprimidos testados. Desse modo, considera-se que as unidades testadas estiveram completamente desintegradas. O limite de tempo estabelecido para comprimidos não revestidos (30 minutos) não foi ultrapassado, evidenciando um excelente resultado.

Os tempos de desintegração dos quatro medicamentos estão representados na TAB. 5.

Tabela 5 - Tempo de desintegração dos medicamentos

Medicamento	A	B	C	D
Tempo	38''	1' 38''	18''	60''

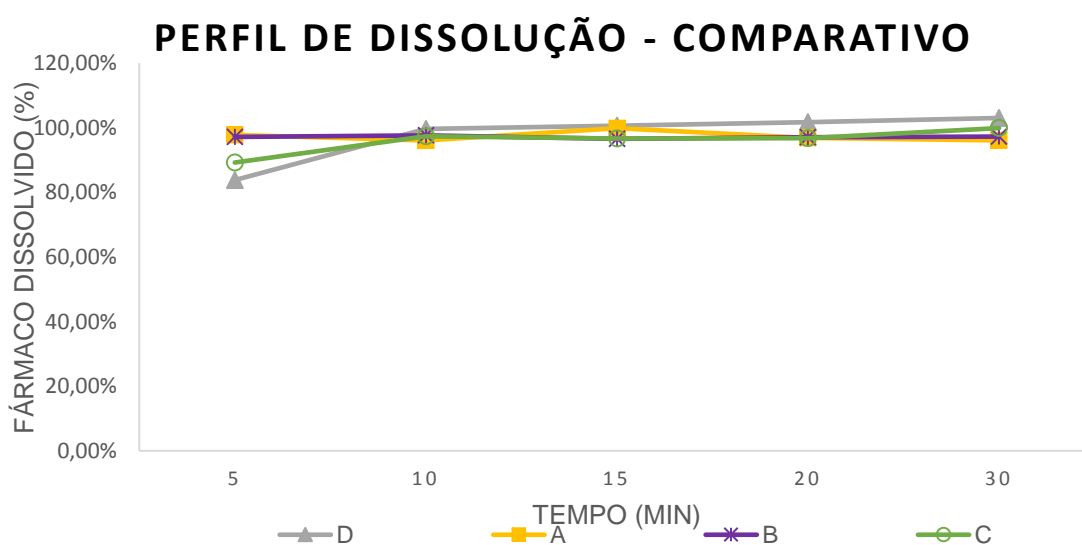
Fonte: AUTORA, 2018.

Observa-se que os tempos de desintegração foram significativamente inferiores que o limite especificado. Sendo o tempo mínimo de 18 segundos e o máximo de 1 minuto e 38 segundos. Esse comportamento acelerado é justamente o que se espera de um medicamento cuja liberação do princípio ativo deve ser rápida, como o captopril (BRASIL, 2010d).

6.5 Dissolução

Os perfis de dissolução obtidos com os produtos A, B, C e D estão demonstrados na FIG. 13.

Figura 13 – Gráfico do Percentual de captopril dissolvido em A, B, C e D em função dos tempos de coleta



Fonte: AUTORA, 2018.

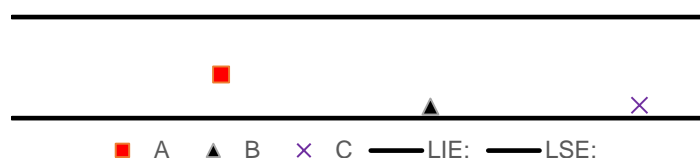
Observando-se a FIG. 13, é possível perceber que os medicamentos A, B, C e D foram aprovados nos critérios estabelecidos para o ensaio de dissolução: mínimo de 80% de dissolução em 20 minutos. As curvas foram obtidas pela relação dos percentuais dissolvidos da droga em função dos tempos de coleta.

Nos cinco primeiros minutos, todos os medicamentos já tinham alcançado a dissolução mínima de 80%. É válido ressaltar que esse percentual pode variar entre 90 e 110%, em razão da quantidade de princípio ativo que pode estar contida em falta ou em excesso nos comprimidos. Em virtude desses resultados, considera-se

que a quantidade de captopril dissolvida é propícia para ser adequadamente absorvido e, conseqüentemente, exercer sua função farmacológica.

A similaridade entre os perfis de dissolução indica que, *in vitro*, as formulações apresentam comportamento análogo em relação à liberação do fármaco no meio dissolutor. Observa-se, no gráfico a seguir, que os medicamentos testados A, B e C liberam o fármaco de acordo com os limites de liberação do medicamento padrão D: limite inferior estipulado (LIE) e limite superior estipulado (LSE) (FIG. 14).

Figura 14 – Gráfico da avaliação de semelhança de perfis de liberação muito rápida



Fonte: AUTORA, 2018.

Sendo assim, A, B e C são semelhantes à D por não ultrapassarem os limites inferiores e superiores. Excedendo esses resultados, pode-se considerar a hipótese de que o perfil de dissolução dos medicamentos testados indica a biodisponibilidade do fármaco *in vivo*, com mesma velocidade de liberação e quantidade de absorção do fármaco no organismo (PUGENS; DONADUZZI; MELO, 2008).

6.6 Análise do rótulo e embalagem

Todos os medicamentos analisados apresentaram embalagens primárias e secundárias de acordo com as especificações exigidas pela Anvisa na RDC 71/2009. Logo, o resultado para esta análise é o ideal.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se que a relevância da indústria farmacêutica está além dos produtos que ela disponibiliza e dos bilhões de reais que movimenta anualmente a economia do país. O setor também é responsável por pesquisas que possibilitam a cura e o tratamento de doenças e promovem o aumento da expectativa de vida das pessoas.

Diante de um mercado competitivo e da necessidade de fornecer produtos altamente confiáveis, a implementação do controle de qualidade é a melhor maneira de sobressair e garantir a confiabilidade dos produtos. Por meio deste trabalho, foi possível constatar que a aplicação do controle de qualidade na indústria farmacêutica aumenta a eficácia e a segurança dos medicamentos e resulta na otimização do processo produtivo, uma vez que a correção das não-conformidades elimina prejuízos e agiliza o processo.

Na análise da qualidade dos medicamentos A, B, C e D, verificou-se que nenhum comprimido ultrapassou o limite de variação de 10% de seu peso em relação à média amostral, sendo a menor variação de 0,009% relativo à A, e a maior de 4,12% relativo à B. Nos testes de resistência mecânica os resultados também foram satisfatórios: durezas de 75,68; 96,89; 48,30 e 54,38 N e friabilidade de 0,27; 0,34; 0,09 e 0,01%. Observou-se que o limite mínimo de dureza (30 N) e máximo de friabilidade (1,5%) foram respeitados. O tempo de desintegração foi significativamente menor que o limite de 30 minutos para todos os comprimidos, obtendo-se os tempos de 38", 1' 38", 18" e 60". A comparação entre o perfil de dissolução garantiu a intercambialidade entre os medicamentos testados (A, B e C) e o referência (D) e liberação no organismo em concentração e tempo ideias. E através da análise de rótulo e embalagem percebeu-se que as diferentes marcas seguiram inteiramente as exigências da legislação.

A partir desses resultados, pode-se concluir que os medicamentos A, B, C e D cumprem os parâmetros avaliados, pois o princípio ativo captopril é absorvido na concentração e no tempo estimado e o comprimidos apresentam homogeneidade em suas características, integralidade satisfatória, alta resistência mecânica e são intercambiáveis entre si. Para aumentar a confiabilidade dos comprimidos testados, indica-se a realização de outros testes que avaliam a qualidade e segurança de

comprimidos, tais como: uniformidade de doses unitárias, testes de segurança biológica e identificação do princípio ativo.

REFERÊNCIAS

AIACHE, J. M.; AIACHE, S.; RENOUX, R. **Iniciação ao conhecimento do medicamento**. 2 ed. São Paulo: Andrei, 1998.

ALENCAR, J. R. B. de; SOUZA JUNIOR, M. B. de. Monitoramento da produção de formas farmacêuticas sólidas usando técnica híbrida de modelagem neuronal e controle estatístico de processo. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 89, p. 279-289, 2008. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/pag_279a289_monitoramento.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2018.

ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ANDRADE, S. S. de A. A. et al. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 2, n. 24, p. 297-304, abr./jun. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00297.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

AULTON, M. E. **Deliniamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BALBINO, M. L. C.; BALBINO, E. C. O Descarte de Medicamentos no Brasil: um olhar socioeconômico e ambiental do lixo farmacêutico. **Revista Brasileira de Estudos Jurídicos**, v. 7, n. 1, p. 87-100, jan./jun., 2012. Disponível em: <http://www.ambitojuridico.com.br/site/index.php?artigo_id=9187&n_link=revista_artigos_leitura>. Acesso em: 04 abr. 2018.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BRASIL. Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social. **Inovação farmacêutica: padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro**. Rio de Janeiro, RJ, 2005a. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2686/1/BS%2022%20Inova%C3%A7%C3%A3o%20Farmac%C3%AAutica_P.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2018.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2010a. 904p., 2v/il. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o++Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2010b. 904p., 2v/il. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_Farmacopeia/pdf/volume2.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **CBM: compêndio de bulas de medicamentos: princípios ativos de A a G**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista “A” de medicamentos referência**, 2009a. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c090d580474591ac999fdd3fbc4c6735/lista+06-07-2012+LISTA+DE+MED+REFER%C3%8ANCIA11_a.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 30 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de medicamentos similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014**. Brasília, 2014a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+intercambi%C3%A1veis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>>. Acesso em: 8 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. Brasília, 2010c. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa>. Acesso em: 10 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Brasília, 2010d. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031_11_08_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8>. Acesso em: 17 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014**. Brasília, 2014b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf>. Acesso em: 9 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009**. Brasília, 2009b. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html>. Acesso em: 9 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003**. Brasília, 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/135_03rdc.htm>. Acesso em: 30 set. 2018.

BRUM, T. F. et. al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de ciência farmacêutica básica e aplicada**, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/document/308876020/Equivalencia-Farmaceutica-Paracetamol>>. Acesso em: 22 set. 2018.

CLETO, M. P. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil**. 2012. 61 p. Araraquara, 2012. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/118688/cleto_mp_tcc_arafcf.pdf?sequence=1>. Acesso em: 21 jun. 2018.

FERST, G. C. **Análise da indústria farmacêutica no Brasil: surgimento e desenvolvimento da indústria nacional**. 2013. 67 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Ciências Econômicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/78380>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

FIOCCHI, C. C.; MIGUEL, P. A. C. **Um estudo de caso de implementação das boas práticas de fabricação em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: dificuldades e recomendações**. In: XII SIMPEP – Simpósio de Engenharia de Produção, 2., 1. Franca: abr/2006. p. 163-182. Disponível em: <http://revista.feb.unesp.br/index.php/gepros/article/view/113/52>> Acesso em: 11 mar. 2018.

FRAGA, C. A. et al. Matrizes hidrofílicas de quitosana/captopril: Desenvolvimento e Caracterização físico-química. **Revista de ciências farmacêutica básica e aplicada**, v. 31, n. 3, p. 175-181, 2010. Disponível em: <http://ri.uepg.br/riuepg/bitstream/handle/123456789/619/ARTIGO_MatrizesHidrofo%20C3%ADlicas.pdf?sequence=1>. Acesso em: 04 mai. 2018.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOMES, R. et al. O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira. BNDES Setorial. **Complexo industrial da saúde**, Rio de Janeiro n. 39, p. 97-134, mar., 2014. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/4541/1/BS%2039%20o%20novo%20cen%C3%A1rio%20de%20concorren%C3%A7a_P.pdf>. Acesso em: 22 set. 2018.

INTERFARMA. **Guia 2018 interfarma**. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2018/dados_do_setor/>. Acesso em: 6 jun. 2018.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p. 509-597.

LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R. de.; MACHADO, S. R. P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Revista Brasileira de Farmácia**, São Paulo, v. 3, n. 89, p. 214-219, 2008. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/138_pag_214a219_avaliacao_equivalencia.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

OLIVEIRA, G. G. de. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária. In: SILVA, P.(Org.). **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 13-15.

OLIVEIRA, G. G. de.; OLIVEIRA, S. A. H. de. Food and Drug Administration como Modelo de Vigilância Sanitária de Medicamentos. In: SILVA, P.(Org.).

Farmacologia. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 18-19

PEIXOTO, M. M. et al. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril Dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v.16, n. 13-14, p. 69-73, 2005. , v. 31, n. 3, p. 175-181, 2010. Disponível em:

<<http://www2.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacaoqual.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2018.

PUGENS, A. M.; DONADUZZI, C. M.; MELO, E. B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista eletrônica de farmácia**, v. 1, n. 5, p. 32-45, 2008. Disponível em:

<<https://www.revistas.ufg.br/REF/article/viewFile/4612/3934>>. Acesso em: Acesso em: 22 set. 2018.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RIBEIRO, R. S. **Práticas de controle de qualidade de medicamentos**. Faculdade de Imperatriz (FACIMP). Curso de Farmácia e Bioquímica. Imperatriz – MA. 2007. Disponível em:

<http://www.geocities.ws/farmaserver/controle/apostila_praticas_de_controle_de_qualidade.pdf> Acesso em: 27 ago. 2018.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review[S.I.]**, v. 20, n. 2, p. 97-103, out./dez. 2014 Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1593>>. Acesso em: 02 jun. 2018.

SKOOG, D. A. et al. **Fundamentos de química analítica**. 9 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2014.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

SILVA, R. F.; FILHO, A. P. do N.; SANTOS, C. R. dos. **Avaliação retrospectiva do processo de produção de capsulas em farmácias de manipulação através do controle estatístico de processo**. In:IV CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO. 2008. 4 p.Niterói. Disponível em:

<<http://www.inovarse.org/filebrowser/download/8784>> Acesso em: 11 mar. 2018.

SINDUSFARMA. **Perfil da indústria farmacêutica**. São Paulo, 2018.

SANTOS, D. P. G. dos. **Obtenção e caracterização de comprimidos de captopril 50 mg via compressão direta**. 2012. 30 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Campo Grande, 2012. Disponível em:

<<http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/123456789/2729/1/PDF%20-%20Diego%20Pereira%20Gabriel%20dos%20Santos.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2018.

STORPIRTIS, S. et al. Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas.

Infarma, v. 16, p. 51-56, 2004. Disponível em:

<<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=303&path%5B%5D=292>>. Acesso em: 22 set. 2018.

TEIXEIRA, A. **A Indústria farmacêutica no Brasil: um estudo do impacto socioeconômico dos medicamentos genéricos**. 2014. 84 p. Trabalho de

Conclusão de Curso (Bacharel em Ciências Econômicas)-Faculdade de Ciências e Letras – Unesp, Araraquara, 2014. Disponível em:

<<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/124346/000830044.pdf;sequencia=1>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

TESTA, M. A. et al. Quality of life and anti-hypertensive therapy in men: a comparison of captopril with enalapril. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, p. 907-913. abr. 1993. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199304013281302?query=recirc_curatedRelated_article>. Acesso em: 09 mai. 2018.

WONGTSCHOWSKI, P. **Indústria química: riscos e oportunidades**. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2002.