

CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DA LOSARTANA POTÁSSICA

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.10

10

RESUMO

Objetivos: Realizar um estudo da qualidade e avaliar a o teor do princípio ativo e o peso médio de comprimidos de losartana potássica 50 mg.

Métodos: Para o presente trabalho foi utilizado uma amostra do medicamento de referência, um genérico e um similar. Para o cálculo do peso médio, 3 comprimidos foram escolhidos de forma aleatória e pesados para calcular a média. A determinação do princípio ativo foi realizada por meio do método de titulação, onde a amostra foi dissolvida com ácido acético glacial e titulado com ácido perclórico padronizado, como descrito na Farmacopeia Brasileira. Foi utilizado o software GraphPad Prisma 6.0 para calcular a média e desvio padrão

Resultados: O peso médio dos 3 medicamentos analisados atendia as recomendações de qualidade previsto na farmacopeia brasileira. Das três amostras analisadas apenas duas delas (referência e genérico) apresentaram resultados dentro dos parâmetros para o teor do princípio ativo, o medicamento similar apresentou uma variação não satisfatória (>105%). O medicamento de referência e o genérico apresentaram respectivamente, 101,7% e 104,8%, já o similar apresentou valor de 110,2% do princípio ativo

Conclusão: Os testes de qualidade se mostram uma etapa de grande importância, uma vez que garantem a segurança e eficácia dos medicamentos a serem utilizados.

Emanuel Pessoa Sousa

Graduando em Farmácia pela
AESPI – Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0001-6340-9469>

Ibernon dos Santos Cardoso

Graduando em Farmácia pela
AESPI – Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0002-6874-7552>

Antônio Luiz Gomes Junior

Farmacêutico, Mestre e Professor
da AESPI – Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí



<https://orcid.org/0000-0003-0585-3945>

PALAVRAS-CHAVES: Losartana potássica. Anti-hipertensivo. Controle de qualidade

PHYSICAL AND CHEMICAL QUALITY CONTROL OF POTASSIUM LOSARTAN

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.10

10

ABSTRACT

Objectives: To carry out a quality study and evaluate the content of the active ingredient and the average weight of losartan potassium 50 mg tablets.

Methods: For the present study, a sample of the reference drug, a generic and a similar one were used. To calculate the average weight, 3 tablets were chosen at random and weighed to calculate the average. The determination of the active principle was performed using the titration method, where the sample was dissolved with glacial acetic acid and titrated with standardized perchloric acid, as described in the Brazilian Pharmacopeia. The GraphPad Prisma 6.0 software was used to calculate the mean and standard deviation.

Results: The average weight of the 3 drugs analyzed met the quality recommendations provided for in the Brazilian pharmacopoeia. Of the three samples analyzed, only two of them (reference and generic) showed results within the parameters for the content of the active principle, the similar drug showed an unsatisfactory variation (> 105%). The reference drug and the generic one presented, respectively, 101.7% and 104.8%, while the similar one had a value of 110.2% of the active ingredient.

Conclusion: Quality tests prove to be a very important stage, since they guarantee the safety and efficacy of the drugs to be used.

Recebido em: 30/11/2020
Aprovado em: 10/12/2020
Conflito de Interesse: não
Suporte Financeiro: não houve

KEYWORD: Losartan potassium. Antihypertensive. Quality control.



INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é muito importante para a economia, é uma grande fonte econômica no Brasil e no mundo. Desde a última revolução industrial, a economia deu uma alavancada, junto com a competição e novos desafios enfrentados pelas indústrias produtoras de medicamentos. Com todo esse crescimento, a segurança do uso dos medicamentos pelos consumidores, merece uma maior atenção durante a produção de medicamentos. O controle de qualidade tornou-se muito importante para a produção de medicamentos para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos mesmos junto ao mercado consumidor. As indústrias devem cumprir o regulamento da Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 301, de 21 de agosto de 2019, que fala acerca das boas práticas de fabricação de medicamentos de uso humano, imposta pela Agência nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (GALENDE, 2014).

Todo esse processo consiste em várias operações que confirme a conformidade e especificações previstas na farmacopéia brasileira. A falta de qualidade nos medicamentos ocasiona vários transtornos para os pacientes, assim, comprometendo a segurança dos mesmos (SANTOS, 2014).

No Brasil, em 2014 por meio da RDC nº58, ficou determinado o critério de intercambialidade de medicamentos, de acordo com a lista apresentada pela ANVISA, desde essa data, os medicamentos similares intercambiáveis apresentam em sua bula informações a respeito (BRASIL, 2014).

O mercado farmacêutico tem uma variedade ampla de medicamentos para o mesmo fim terapêutico, contendo medicamento de referência, similares e genéricos com o mesmo princípio ativo. Têm-se uma preocupação pelos profissionais e pacientes quanto a eficácia dos medicamentos genéricos e similares em relação ao medicamento de referência (SANTOS, 2014).

Dentre os medicamentos que merece atenção quanto ao controle de qualidade, destaca-se a Losartana Potássica, um fármaco antihipertensivo bastante utilizado pela população, apresenta mecanismo de ação antagonista da angiotensina II. O fármaco está disponível em várias formas farmacêuticas, assim adequando a aceitabilidade ao mercado e ao uso do paciente (SANTOS, 2014).

Este trabalho teve como objetivo geral avaliar a qualidade de comprimidos de Losartana Potássica, baseando-se na Farmacopeia Brasileira e como específicos: Realizar teste de quantificação do teor de Losartana Potássica de 50mg de marcas similares, genéricas e referência; realizar o teste de peso médio; coletar os dados obtidos nos testes, comparar os resultados obtidos e observar se estão dentro dos parâmetros exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

METODOLOGIA

TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa experimental e visa por meio deste contribuir com informações científicas válidas sobre a losartana potássica (comprimidos revestidos de 50 mg). Considerando a importância do controle de qualidade e como o seu resultado pode impactar na credibilidade, segurança do medicamento junto ao consumidor. Foram realizados ensaios para a avaliação da qualidade que estão fundamentados na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010). As análises foram realizadas no laboratório de química da Faculdade AESPI (São Cristóvão).

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O peso médio foi avaliado em triplicada onde foram escolhidos 3 comprimidos revestidos de forma aleatória do blíster, posteriormente os comprimidos foram pesados em balança analítica, para cálculo da média e desvio padrão da média. Em seguida os comprimidos revestidos foram utilizados para a determinação do princípio ativos, de forma individual, os comprimidos revestidos de losartana potássica foram transferidos para frascos erlenmeyer e dissolvidos em 50 mL de ácido acético glacial P.A. que foram homogeneizados até dissolução. Em seguida a solução foi titulada com ácido perclórico previamente padronizado, sendo utilizada solução de 1-naftol-benzeína como indicador. Um ensaio em branco foi realizado para correção necessárias. Foi utilizado como padrão de losartana potássica (Sigma-Aldrich).

Para a análise dos dados foi utilizado a média e o desvio padrão da média de cada amostra e os resultados foram comparados como valor indicado no rótulo do medicamento. Os resultados foram obtidos foram analisados mediante as recomendações da Farmacopeia Brasileira (2010). Foi utilizado o GraphPad Prisma 6.0 para calcular a média e desvio padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 relaciona os resultados encontrados de acordo com material analisado das três marcas de losartana potássica (medicamento de referência, genérico e similar). No qual os teores foram determinados a partir da quantidade de losartana encontrada em um comprimido revestido quando equiparado a quantidade descrita no rótulo do medicamento (50 mg). Os resultados obtidos são importantes para garantir que o paciente esteja realmente ingerindo uma quantidade segura e eficaz do fármaco. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) deve haver de losartana potássica no mínimo 98,5% e no máximo 101% em relação à substância anidra. No entanto a Farmacopeia Americana (2017) estabelece o teor de princípio ativo com um intervalo de 95% a 105%. Os critérios de avaliação da determinação de peso médio para formulas farmacêuticas solidas, neste caso comprimidos revestidos, foi realizado de acordo com o preconizado pela farmacopeia, onde comprimidos de 80 mg ou menos devem apresentar resultados com variações de até $\pm 10,0\%$.

Tabela 01. Resultados encontrados da massa e teor de losartana em comprimido revestido de 50 mg.

AMOSTRA	MASSA MÉDIA DE 1 COMPRIMIDO (g)	MÉDIA DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM RELAÇÃO A DECLARADA NO RÓTULO (%)
REFERÊNCIA	0,05078 $\pm$ 0,03893	101,7 $\pm$ 2,01
GENÉRICO	0,05326 $\pm$ 0,02998	104,8 $\pm$ 3,42
SIMILAR	0,05199 $\pm$ 0,08752	110,2 $\pm$ 3,16

Os dados expressão a média $\pm$ erro padrão da média.

Conforme foi apresentado na Tabela 1, os resultados encontrados das três amostras analisadas, apenas duas referência e genérico se aproximaram do teor estabelecido pela Farmacopeia Americana (2017). No entanto os comprimidos de marca similar apresentaram uma variação de 5,2% a mais, fugindo dos parâmetros descritos.

As três amostras apresentaram valores de peso médio dentro que se é preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2019) utilizando a variação de $\pm 10\%$ para comprimidos revestidos de até 80 mg. O medicamento tido como referência obteve um peso médio de 0,05078 g (50,78 mg) resultando no valor de 0,78 mg (01,56%) para mais. O genérico por sua vez apresentou valor de 0,05326 g (53,26 mg) resultando em um aumento de 6,52% no peso médio. Por último o similar obteve resultado de 0,05199 g (51,99 mg) posteriormente apresentando variações de 3,98% do peso médio.

De acordo com Silva et al., (2018) por meio de um método adaptado de um estudo, realizaram testes em cápsulas duras de losartana potássica 50 mg obtidas em três farmácias de manipulação local. Utilizaram cromatografia por CLAE para analisar as cápsulas, todos os resultados encontraram-se dentro do teor preconizado para o fármaco, não corroborando assim com os nossos resultados.

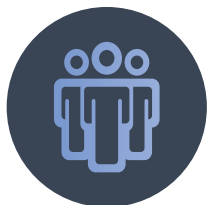
Já Guimarães(2018), fez uso do método de cromatografia de alta eficiência(-CLAE), porém equiparou os seus resultados não só com a Farmacopeia Brasileira, mas também fez uso da Farmacopeia Americana (USP, 2017). No estudo em questão, foi avaliado o teor de losartana potássica 50 mg de algumas marcas oferecidas por farmácias locais que ofertam o medicamento através do programa farmácia popular. Todos os medicamentos da pesquisa obtiveram resultado satisfatório dentro do intervalo determinado pela Farmacopeia Americana de 95% a 105% do declarado do princípio ativo, exceto dois medicamentos do grupo genérico que apresentaram resultado inferior ao estabelecido. Tomando embasamento dos resultados apresentados, de acordo com os parâmetros da USP os medicamentos de referência e genérico demonstrados na Tabela 1 estão dentro do padrão aceitável.

Bonfilio et al., (2010) realizaram um teste de controle de qualidade a partir de amostras de capsulas de losartana potássica 50 mg obtidas em farmácias de manipulação locais, utilizando o método de espectrofotometria direta, onde todas as amostras analisadas obtiveram resultados satisfatórios com teor dentro do que é estabelecido. Sendo este método de fácil aplicação, baixo custo e muito eficiente.

Existe a possibilidade de que em um mesmo lote haja comprimidos com concentrações variantes (muito baixas ou muito altas), desta forma podendo interferir diretamente no efeito terapêutico previsto. Desta forma, para que exista a segurança de administrar doses corretas e garantir que cada unidade do lote contenha a quantidade de princípio ativo descrita no rótulo, é de suma importância a realização do doseamento de princípio ativo dos medicamentos (SMICH,2013).

O teste de peso médio é considerado com finalidades informativas, visto que mesmo sendo um teste preconizado pela farmacopeia, ele não é um parâmetro de comparação entre medicamentos de referência, genérico e similar. Todavia os resultados devem estar de acordo com as suas especificações. (ANJOS et al.,2017).

Uma análise química é passível de erros, visto que possam haver procedimentos mal executados. Calibrações e padronizações mal feitas, vidrarias lavadas de forma indevida, resultados incertos e variações aleatórias. Alguns erros são cometidos por equívocos do próprio analista seja por falta de cuidado, atenção ou até mesmo falta de experiência e/ou habilidade em relação aos procedimentos e interpretações (SKOOG et al., 2017).



CONCLUSÃO

Das três amostras analisadas, apenas duas delas se enquadraram dentro do valor preconizado de acordo com a Farmacopeia Americana quanto ao teor de princípio ativo em relação a quantidade descrita no rótulo.

O teor de losartana potássica das marcas analisadas quando comparados ao que constava no rótulo variou de 101,7% a 110,2%. O medicamento de marca similar foi único o que apresentou valor mais discrepante, não atendendo ao que estava descrito na Farmacopeia Brasileira, como nem tão pouco pela Farmacopeia Americana. Com isso, fica evidente a importância da etapa de avaliação da qualidade dos medicamentos na indústria farmacêutica sendo imprescindível para a comercialização com total segurança e condições adequadas no que se diz respeito ao teor do princípio ativo.

O peso médio dos medicamentos analisados (referência, genérico, similar) foram respectivamente preconizados pela Farmacopeia Brasileira que padroniza uma variação aceitável de até $\pm 10,0\%$. O que enquadra os resultados das três marcas satisfatórios.

Vale destacar que embora os resultados obtidos não tenham apresentado uma boa resposta, deve-se levar em conta a exatidão em relação ao método utilizado, e ao demais trabalhos apresentados visando apresentar dados que evidencie a assertividade de tais métodos e sua importância.

REFERÊNCIAS

- ANJOS, V. M. et al. Avaliação da qualidade físicoquímica de comprimidos de Furosemida comercializados em um município do Leste Mineiro. *Revista de Ciências*, v. 8. n. 2, p. 59-71, 2017.
- BANAKAR. U.K.- *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker Inc., p. 437, 1992. In: S-TORPIRTIS, silvia; Marcolongo Raquel; Gasparotto Fernanda S.; Vilanova Crisálida M.A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Informa*, v. 16, p. 2-3, 2004.
- BONFILIO, R. et al. Comparative study of analytical methods by direct and first derivative UV spectrophotometry for evaluation of losartan potassium in capsules. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v.46, n.1, p.147-155, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopéia Brasileira*, volume 1, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopéia Brasileira*, volume 2, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário oficial da união. Resolução-RDC nº 301, de 21 de Agosto de 2019.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 135 de 29 de maio de 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário oficial da união. Resolução- RDC nº 58, de 15 de dezembro de 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário oficial da união. Resolução - RDC Nº 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário oficial da união. Resolução - RDC Nº 56, DE 8 DE OUTUBRO DE 2014.
- BRITISH Pharmacopeia. London: MHRA, 2017. 5v.
- CHORILLI, M.; SOUZA ; CORRÊA, ; SALGADO, H.R.N Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38 n.4, p. 375-99, 2002.
- COSTA, M,L; MARTINS, B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. *Medicina Iterna*, Portugal, v. 12, n. 4, p. 239 – 258, 2005.
- COZAAR® bula <https://static-webv8.jet.com.br/drogaosuper/Bulas/7897337706384.pdf> (acessado em 29/05/2020)
- GALENDE, Sharize Betoni. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. *Uningá-Review*, v. 20, n. 2, pp. 97-103, 2014.
- GUIMARAES, S. Estudo do Teor, Impurezas e Polimorfismo da Losartana no Insumo Farmacêutico Ativo e no Produto Acabado., Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2018

Losartan <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00678> (acessado em 29/05/2020)

MANADAS R; PINA M.E; VEIGA F. A dissolução in vitro na previsão da absorção de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, n.4, p. 375-99, 2002.

RUELA, André L. Moraes; ARAÚJO, Magali B.; PEREIRA, Gislaine Ribeiro. Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação in vitro. *Revista Química Nova*. Alfenas, v. 32. n. 1. p. 165-168, 2009.

SANTOS, B. W. L. Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100 mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

SILVA, C. M. L. et al. Avaliação da qualidade de cápsulas de losartana potássica manipuladas no município de Lagarto-SE. *Scientia Plena*, v. 14, n. 7, p. 1-8, 2018.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO F. S.; VILANOVA, C. M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Informa*, v. 16, p. 2-3, 2004.

SKOOG, D. A., WEST, D. M., HOLLER, F. J., CROUCH, S. R. Fundamentos de Química Analítica. Tradução da 9ª ed. norte-americana. São Paulo: Editora

TEXEIRA, Raquel da Silva. Nimesulida: uso do medicamento pelos utentes da farmácia comunitária. 2009. Monografia (licenciatura em ciências farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2009.

THOMSON, 2017. SMICH, F.H. et al. Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica área: físicoquímica. Relatório apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de graduação em tecnologia em biotecnologia. Palotina-PR, 2013.