

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DOS PARÂMETROS DE QUALIDADE EM COMPRIMIDOS GENÉRICO E SIMILAR DO PRINCÍPIO ATIVO IVERMECTINA

Performance evaluation of quality parameters in generic and similar tablets of the active ingrediente ivermectin

Renato Cruz Moraes¹; Ana Lúcia Teixeira Magalhães²

1. Discente do curso de Farmácia das Faculdades Integradas de Bauru
2. Docente Doutora do curso de Farmácia das Faculdades Integradas de Bauru

RESUMO

Foram analisadas e avaliadas duas formulações comerciais da forma farmacêutica comprimidos genéricos e similares do princípio ativo Ivermectina. A amostra 1, foram avaliados comprimidos de princípio ativo Ivermectina similar e a amostra 2 foram avaliados comprimidos de princípio ativo de Ivermectina genéricos. Os parâmetros de qualidade exigidos para comprimidos foram realizados com as duas amostras, pois os medicamentos, nas versões similar e genérico devem ser da mesma forma farmacêutica e conter a mesma quantidade de princípio ativo que o medicamento referência. Na determinação de peso médio as amostra 1 e 2 apresentaram peso médio individual com valores entre 0,199g e 0,151g respectivamente. Houve

diferença significativa a 5% das amostras, porém, ambas estão dentro do limite de variação determinado pela farmacopéia. Na determinação do pH das amostras de comprimido de P.A. Ivermectina as amostras 1 e 2 apresentaram pH nos valores entre 4,48, caráter ácido e 6,36 caráter neutro respectivamente. Houve diferença significativa a 5% entre as amostras estudadas. No ensaio de desintegração, a amostra 1 apresentou uma desintegração e desempenho maior (56,51%) meio ácido, seguido de 44,01% de desintegração meio neutro e 47,02% de desintegração meio básico. A amostra 2 apresentou uma desintegração e desempenho maior (24,22%) em meio ácido, seguido 11,19% de desintegração meio neutro e 2,68% de desintegração em meio básico. No ensaio de dureza as amostras 1 e 2, as determinações

foram de 6,7Kgf e 5,5Kgf de dureza respectivamente. Não houve diferença significativa entre elas, na relação a dureza. As diferenças significativas que possivelmente aparecerão na avaliação de alguns parâmetros físicos e físico-químicos de qualidade como: peso médio, pH, ensaio de desintegração, essas medidas podem ser afetadas pela aplicação do tipo e quantidade de excipientes presentes nas formulações dos medicamentos genéricos e similares.

Palavras-chave: Desintegração; Medicamento genérico, Parâmetros de qualidade

ABSTRACT

Two commercial formulations of the tablet pharmaceutical form in the similar and generic versions of the active ingredient Ivermectin were analyzed and evaluated. Sample 1, similar Ivermectin active ingredient tablets were evaluated and sample 2, generic Ivermectin active ingredient tablets were evaluated. The quality parameters required for tablets were carried out with the two samples because the drugs in both the similar and generic versions must be of the same pharmaceutical form and contain the same amount of active ingredient as the reference drug. In determining the average weight, the tablets of sample 1 and sample 2 presented individual average weight values between 0.159g and 0.151g respectively. There was a significant difference at 5% of the samples, however, both are within the variation limit determined by the pharmacopoeia.

In determining the pH of the P.A. Ivermectin tablet samples, samples 1 and 2 showed pH values between 4.48, acidic and 6.36 neutral character respectively. There was a significant difference at 5% between the studied samples. In the disintegration test, sample 1 showed a disintegration and higher performance (56.51%) acidic, followed by 44.01% neutral disintegration and 47.02% medium disintegration. Sample 2 showed a greater disintegration and performance (24.22%) in acidic medium, followed by 11.19% of neutral medium disintegration and 2.68% of disintegration in basic medium. In the hardness test the samples 1 and sample 2 the determinations were 6.7Kgf and 5.5Kgf of hardness respectively. There was no significant difference between the samples regarding hardness.

Keywords: Generic medicine, quality parameters, disintegration, ivermectin

INTRODUÇÃO

A promoção e o uso racional dos medicamentos tem sido uma das principais diretrizes preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com o objetivo de orientar as políticas nacionais de medicamentos. A história dos medicamentos genéricos iniciou-se nos Estados Unidos, a partir de 1906, quando houve um aumento das exigências sobre as substâncias utilizadas em medicamentos. Nessa época, passou a ser de responsabilidade do governo promover a retirada de medicamentos do mercado caso estes tivessem causado

problemas de saúde ou morte dos pacientes (MEYER, 1999).

Em 1938 o FDA (Food and Drug Administration) passou a exigir que os medicamentos fossem testados antes de sua produção, e que houvesse comprovação da segurança antes da comercialização. Os medicamentos introduzidos no mercado a partir de 1938 foram denominados “fármacos novos” e, após a expiração de suas patentes, outras empresas poderiam produzir medicamentos similares contendo o mesmo fármaco (MEYER, 1999). Na década de 60, a indústria farmacêutica iniciou a produção de medicamentos genéricos por iniciativa do governo dos Estados Unidos, primeiro país a adotar essa política, seguido de muitos países da Europa. Em 1984, o FDA aprovou a produção de medicamentos genéricos e formalizou critérios para a equivalência farmacêutica e bioequivalência, simplificando as exigências (LÖBENGERG e AMIDON, 2000).

A política de medicamentos genéricos e similares no Brasil

A constituição brasileira assegura aos cidadãos, entre outros direitos considerados essenciais, o dever do Estado em garantir acesso universal à serviços de saúde através do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 1990). Neste contexto, como forma de propiciar o acesso à medicamentos de baixo custo e com eficácia comprovada, estabeleceu-se a Política Nacional de Medicamentos (PNM) em 1998 (BRASIL, 1998). A

PNM traz em seu cerne, baseada nos princípios do SUS de garantir acesso universal à saúde no país, as diretrizes para balizar as ações das três esferas de governo no alcance do objetivo essencial da política estabelecida a partir de 1998. Até então, medicamentos com a denominação genérico já eram vendidos no país, mas de maneira não regulamentada, ou seja, sem a definição do que propriamente se tratava este tipo de medicamento (ARAÚJO et al., 2010). Foi somente a partir da lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999 que a política de medicamentos genéricos foi efetivamente implementada no país, estabelecendo os critérios de elegibilidade para que medicamentos possam adotar esta denominação e definindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como responsável pela regulação do setor (ARAÚJO *et al.*, 2010; BRASIL, 1999). Todos os avanços no marco regulatório dos genéricos e similares no país permitiram não somente uma redução no valor de medicamentos no país, tornando-os mais acessíveis à população como um todo, mas sobretudo garantiu a mesma eficácia e qualidade observadas nos medicamentos de referência (SANTOS *et al.*, 2020). No entanto, mesmo após mais de duas décadas da regulamentação dos medicamentos genéricos, a penetração destes no mercado nacional ainda é pequena. Segundo a ANVISA, genéricos e similares ocupam 65% do mercado nacional, de acordo com as estatísticas de 2017. Naquele ano, 2,9 bilhões de caixas dos genéricos e similares foram

comercializadas, sendo que deste, 1,5 bilhão foram dos genéricos e mais de 1,3 milhão foram de medicamentos similares comercializados (ANVISA, 2018). Já a Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, a Pró Genéricos, informa que este tipo de medicamento corresponde a apenas 34% dos medicamentos vendidos no país, em número de unidades vendidas, enquanto em países como Espanha, França, Alemanha e Reino Unido, onde o mercado de genéricos é mais maduro, eles representam 31%, 42%, 66% e 60%, respectivamente. Nos EUA, onde os genéricos existem a mais de 50 anos, eles representam 80% do mercado (PRÓGENÉRICOS, 2020). Esta relativa baixa penetração no mercado nacional pode ser explicada, em parte, devido a uma alta carga tributária incidente sobre medicamentos e insumos da indústria farmacêutica como um todo no país (BERTOLDI *et al.*, 2012), o que impede que medicamentos genéricos sejam vendidos a preços ainda mais acessíveis. Apesar disso, o preço médio de medicamentos genéricos nas farmácias é cerca de 60% menor do que os medicamentos de referência. O faturamento do setor se aproximou de 9,8 bilhões de reais em 2019. No mundo, o mercado de genéricos cresce aproximadamente 10,8% ao ano e movimenta entre 150 e 200 bilhões de dólares (PRÓGENÉRICOS, 2020).

Medicamento Referência

O medicamento referência por definição são os detentores da patente

pelo desenvolvimento da inovação. As indústrias farmacêuticas investem anos em pesquisas para desenvolver novos medicamentos, e possuem nas patentes o instrumento legal para garantir o retorno deste investimento, de modo que somente o detentor da patente possa explorar economicamente a invenção por um prazo de tempo estipulado. No Brasil, segundo a Lei de Propriedade Intelectual (LPI), este prazo é de 20 anos para patentes de invenção (PI) e 15 anos para as de modelo de utilidade (MU) (BRASIL, 1996).

Normalmente medicamentos de referência são novos princípios ativos ou que são novidades no tratamento de doenças. É conhecido também como original ou de marca, pois é o primeiro a ser registrado para determinada finalidade. Passa por um processo de pesquisa que dura em média entre dez e doze anos e, ao final, é registrado pelo laboratório autor da pesquisa em escritórios de patente em todo o mundo. Passado o período de vigência da patente, outros laboratórios podem produzir o fármaco sob a denominação de medicamentos genérico e similar (SOMMER, 2005).

O medicamento referência possui uma marca, com nome comercial e, usualmente, com logotipo específico, e sua eficácia deve ser comprovada junto às agências regulatórias de cada país. O registro para comercialização e uso geralmente são cadastrados no site da agência, que disponibiliza a lista dos remédios desta categoria. Para obtenção do registro, o medicamento deve passar por testes que comprovem

sua eficácia e segurança, os quais definem os parâmetros de qualidade que devem ser atendidos a fim de que genéricos e similares possam também ser registrados.

Medicamento Genérico e Similar

Os medicamentos genérico e similar são aqueles que apresentam o mesmo princípio ativo do medicamento de referência e podem substituí-los, desde que atendam aos padrões de qualidade que comprovem a sua eficácia. Esses medicamentos são produzidos a partir do vencimento ou quebra das patentes dos medicamentos de referência, assim as indústrias farmacêuticas que os produzem não necessitam do investimento financeiro e do tempo dedicado à pesquisa para descoberta de um novo fármaco, já que esta já foi realizada pelo laboratório detentor do medicamento original. Genéricos e similares devem possuir os mesmos princípios ativos dos medicamentos referências, com a mesma dose e a mesma forma farmacêutica. Sua ação nos tratamentos clínicos são os mesmos dos medicamentos originais, os quais possuem um custo mais elevado, sendo, portanto, os genéricos e similares uma opção mais acessível financeiramente (SOMMER, 2005). Medicamentos genéricos não possuem marca e devem custar, por lei, custo ao menos 35% menor em relação aos medicamentos de referência. Eles são hoje os mais fáceis de serem encontrados no mercado. Na embalagem do remédio genérico há uma tarja amarela, contendo a letra “G”, com os dizeres “Medicamento Genérico”.

Como esse tipo de medicamento não tem marca, o consumidor tem acesso apenas à nomenclatura do princípio ativo. Os medicamentos genéricos foram efetivados no final da década de 90, através de lei que regulamentou a sua venda e comercialização, com as primeiras unidades sendo comercializadas no primeiro trimestre de 2000. Por definição, tratam-se de todo “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB (denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal competente) ou, na sua ausência, pela DCI (é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela organização mundial de saúde - OMS) (BRASIL, 1999). Por sua vez, o medicamento similar é “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (Redação dada pela MP 2.190-34, de 23 de agosto

de 2001)” (BRASIL, 1999). De acordo com a ANVISA, os medicamentos similares têm por característica manter os mesmos princípios ativos, na mesma concentração, mesma dose e mesma forma farmacêutica do que aqueles medicamentos de referência ou os genéricos. A diferença está no fato de que esses medicamentos possuem marca e nome fantasia. Desde 2003, o medicamento similar passou a comprovar a equivalência com o medicamento de referência registrado na ANVISA (BRASIL, 2003a). O medicamento similar é identificado pela marca ou nome comercial e possui o mesmo princípio ativo de um medicamento de referência. A diferença entre eles está relacionada a alguns aspectos, como: prazo de validade do medicamento; embalagem; rotulagem; tamanho e forma do produto.

Um medicamento similar só pode ser substituído pelo seu respectivo medicamento de referência após passar por testes laboratoriais que comprovem a equivalência, iguais aos que são exigidos para os genéricos. Os que já cumpriram esse processo são chamados de “similares intercambiáveis” ou “similares equivalentes” (SOMMER, 2005). Os similares intercambiáveis devem informar na bula que são substitutos aos medicamentos de marca. Além disso, a ANVISA mantém uma lista atualizada dos medicamentos similares que já comprovaram equivalência.

Equivalência farmacêutica e ensaios de bioequivalência e biodisponibilidade

É necessária a realização de testes comparativos para garantir comportamentos semelhantes entre a formulação referência (medicamento inovador) e os produtos que se pretendem registrar como genéricos ou similares. Esses testes são os de Equivalência Farmacêutica (*in vitro*) e de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência (*in vivo*). Equivalentes farmacêuticos são os medicamentos que possuem o mesmo sal ou éster da mesma molécula que constitui o princípio ativo do medicamento, ou seja, aquele responsável pelo efeito terapêutico desejado, na mesma dosagem. Os excipientes podem ou não ser idênticos entre as formulações (ARAÚJO *et al.*, 2010; BRASIL, 2003b; BRASIL, 2010). Para formulações não isentas de testes de biodisponibilidade, a recomendação é que a diferença de teor da substância ativa não seja maior do que 5% (BRASIL, 2010). Já os medicamentos bioequivalentes são “equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade” (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2007). A biodisponibilidade “indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina” (BRASIL, 1999).

A Equivalência Farmacêutica é feita de acordo com a RDC 31 de 11 de agosto de

2010, que contém o Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Esses estudos também são feitos por centros habilitados pela ANVISA e seus resultados podem servir de parâmetro para o planejamento dos estudos de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa. Os estudos de biodisponibilidade devem ser realizados para qualquer produto farmacêutico original (inovador), enquanto que os ensaios de bioequivalência se justificam para dois tipos de situações: alterações de uma formulação já existente no mercado ou versões genéricas de um produto inovador. Desta forma, o objetivo desse tipo de estudo é o de demonstrar que não há diferenças significativas entre a formulação em teste e a de referência (CONSIGLIERI e STORPIRTIS, 2000; SOMMER, 2005). Para a avaliação da biodisponibilidade e bioequivalência de um medicamento são determinados os parâmetros farmacocinéticos que melhor se correlacionam com os efeitos terapêuticos no organismo. Dois medicamentos podem ser considerados bioequivalentes desde que, comprovadamente, tenham a mesma biodisponibilidade, ou seja, não exibam diferenças significativas na quantidade absorvida de fármaco e na velocidade de absorção, quando administrados em doses equivalentes e sob mesmas condições experimentais (CONSIGLIERI e STORPIRTIS, 2000; SOMMER, 2005).

A ivermectina foi um medicamento lançado no ano de 1981 sob o nome comercial de Mectizan®, do fabricante Merck & Co., Inc. Ela foi descoberta a partir da atividade vermífuga identificada em cepas isoladas de bactérias do gênero *Streptomyces*. Esta atividade é atribuída a moléculas da classe das lactonas macrocíclicas, das quais a ivermectina é um derivado semi-sintético, e constituída dos isômeros B1a e B1b na proporção 8:2. Seu mecanismo de ação consiste na ligação da molécula em receptores de glutamato de células neurais de nematóides, interrompendo o impulso neural e provocando paralisia no parasita (CAMPBELL, 2012). Os estudos iniciais de eficácia indicaram, além da ação contra endoparasitas nematóides, a ação contra alguns insetos e ácaros exoparasitas. Mais recentemente, o ivermectina tem se mostrado promissora também para o tratamento da malária (FOY et al., 2019). A ivermectina é um medicamento estabelecido no mercado há quase quatro décadas, altamente efetivo para o tratamento de um amplo espectro de endo e exoparasitoses, mesmo em pequenas quantidades, e cuja segurança para o uso de sua dose terapêutica está bem estabelecida. recentemente este medicamento tem ganhado destaque como um possível tratamento para a COVID-19, graças a um ensaio *in vitro* publicado em meio à pandemia do novo coronavírus (CALY et al., 2020). Até o momento, a OMS e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) não recomendam o

uso de ivermectina para tratamento de Covid-19, considerando as evidências presentes pouco robustas (PAHO, 2020). Dentre os parâmetros de qualidade, o teste de perfil de desintegração é importante para prever possíveis variações na biodisponibilidade lote a lote (ASHFORD, 2013). Para avaliação de outro parâmetro de qualidade, segundo a Farmacopéia Brasileira, para comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$ (ANSEL, 2000). O teste de dureza avalia a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, para isso submeteu-se 3 comprimidos, individualmente, à ação do durômetro portátil com precisão de 1 Newton (1N) ou 10Kgf. Essa resistência foi relacionada à estabilidade física de formas sólidas por compressão. Os comprimidos devem ser suficientemente duros para resistir à quebra durante ao emblistamento, acondicionamento, transporte e administração, porém não podem apresentar dureza muito elevada (acima de 30Kgf), o que poderia influenciar na desintegração ou dissolução do comprimido depois de administrado, reduzindo a biodisponibilidade do medicamento (ANSEL, 2000). Segundo a Farmacopéia Brasileira, o ensaio é apenas informativo e não possui limite especificado. Os comprimidos analisados apresentaram valor médio de resistência de 74 N. Antes dos ensaios *in vivo*, iniciam-se os estudos de biodisponibilidade *in vitro* através de testes de equivalência farmacêutica entre um determinado produto

farmacêutico quando comparado a um medicamento referência (fixado pelo Ministério da Saúde). Os produtos são considerados equivalentes quando atendem aos parâmetros farmacopeicos e apresentam resultados dentro de um limite de variação específico em relação ao medicamento de referência. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o desempenho e comportamento dos parâmetros da qualidade, como: ensaio de desintegração, teste de dureza, determinação de peso médio e pH em amostras de comprimido de princípio ativo Ivermectina nas versões: genérico e similar. Justifica-se a necessidade de estudo das determinações de ensaios físicos e físico-químicos de qualidade e seu desempenho e avaliação de comportamento para ao conhecimento da estabilidade física do medicamento e equivalência farmacêutica das formulações.

MATERIAIS E MÉTODOS

MATERIAIS

Foram selecionadas duas amostras de comprimidos da Substância Química de Referência (SQR) ivermectina adquirida no comércio em farmácia, nas versões genérica e similar, lotes L55742 e L1U3514 respectivamente. A escolha destas amostras baseou-se na popularidade do produto e no desempenho mercadológico das mesmas.

MÉTODOS

Realizou-se testes físicos e físico-químicos preconizados pela Farmacopéia (2019). As análises físico-químicas dos comprimidos genérico e similar foram realizadas na Farmácia Escola das Faculdades Integradas de Bauru (FIB), no laboratório de Controle de Qualidade da unidade. Todas as determinações foram efetuadas em triplicata e os resultados submetidos à análise estatística pelo programas *Minitab* e *JMP (Jump Macintosh Program) Statistical Software*. Os testes foram: determinação do peso médio, determinação de pH, teste de dureza e ensaio de desintegração.

Determinação do Peso Médio

O ensaio de determinação do peso médio foi realizado com 10 comprimidos com cada uma das amostras 1 e 2 de comprimidos de P.A. de Ivermectina versões genérico e similar, utilizando uma balança eletrônica analítica Balança analítica *Adventurer* modelo: AR3130 (ANVISA, 2010).

Determinação da potenciometria (pH)

A determinação de pH das amostras de comprimido genérico e similar foram determinados através da pesagem de 10g da amostra, que foram solubilizadas em 40 ml de água destilada. A aferição do valor de pH foi realizada no pHmetro digital de bancada *Unity*, modelo: MPA-210, o qual apresenta uma acurácia de $\pm 0,1$, sendo calibrado de acordo com as instruções do fabricante através do uso de substâncias com pH = 4 e pH = 7.

Foi utilizado o método potenciométrico da *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC, 2000).

Determinação da desintegração dos comprimidos

O ensaio de desintegração é realizado para avaliar o tempo necessário para que uma forma de dosagem oral sólida, comprimido, leva para desintegrar completamente. O tempo de desintegração é uma medida da qualidade, avaliando a estabilidade física do produto, fator que tem influência na biodisponibilidade e bioequivalência do medicamento. Para a determinação do tempo de desintegração das amostras dos comprimidos genérico e similar, utilizou-se um desintegrador, da marca *Ethik technology*, modelo 323. O ensaio de desintegração foi realizado conforme o descrito na Farmacopeia brasileira 6ª edição (2019), no qual se utilizaram seis unidades de comprimido para cada recipiente de imersão. Colocou-se uma unidade de comprimido em cada um dos seis tubos do recipiente de teste e adicionou-se os discos de acrílico na parte superior dos tubos, a fim de evitar que os comprimidos saíssem deles durante o ensaio. Em seguida os tubos foram posicionados no aparelho. Foram adicionados a cada um dos recipientes de imersão dos tubos 600 mL de ácido clorídrico HCl 0,1 M (meio ácido), água destilada à temperatura ambiente (meio neutro) e tampão de fosfato pH 7,8 (meio básico), condições estas que simulam os fluidos orgânicos (ANVISA, 2010). A temperatura do meio foi mantida a

37°C ± 0,5°C, utilizando-se a cesta como dispositivo de agitação, a 50 rotações por minuto (rpm) durante a duração do ensaio, que foi de 5 minutos. Após este período, os meios de imersão foram passados através de um papel filtro, o qual após um processo de secagem natural (para evitar a influência de solventes ou da temperatura na amostra) foi pesado, excluindo-se o peso do filtro aferido previamente, a fim de obter o peso final dos comprimidos após o processo de desintegração. O peso inicial e final dos comprimidos foram comparados para avaliar a taxa de desintegração dos mesmos.

Teste de dureza

O teste de dureza foi realizado com um comprimido de cada amostra (similar e genérico) com o durômetro da marca *Ethik technology*, seguindo as especificações do fabricante.

Análise estatística dos resultados

Foram realizados os testes estatísticos para definição de tamanho da amostra, média, desvio padrão e erro padrão de todas as análises físico-químicas, do ensaio de desintegração e ensaio de dissolução, utilizando o programa estatístico *Minitab 16*. A análise estatística da variância (ANOVA) seguiu o Teste de Tukey para comparação dos tratamentos, com nível de significância de 5%, utilizando o programa estatístico *Past Statistical Program* resultados foram expressos através de tabelas e gráficos os quais mostraram os parâmetros de qualidade avaliados para cada uma das amostras elaboradas e a avaliação da percentagem (%) de desintegração das amostras de comprimidos genérico e similar.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as análises foram realizadas na Farmácia Escola do curso de Farmácia das Faculdades integradas de Bauru – FIB, no laboratório de Controle de Qualidade. As análises foram realizadas

Figura 1: Composição das amostras de comprimidos analisadas e avaliadas

COMPOSIÇÃO DOS COMPRIMIDOS GENÉRICO e SIMILAR	
AMOSTRA 1	** AMOSTRA 2
Ivermectina P.A.	Ivermectina P.A.
*Amido pré-gelatinizado	**Amido
*Celulose Microcristalina	**Celulose Microcristalina
-	**Laurilsulfato de sódio
*Estearato de Magnésio	**Estearato de Magnésio
*Fosfato de Cálcio Dibásico	-
*Dióxido de Silício	**Dióxido de Silício coloidal
*Butilhidroxitolueno	-
-	**Butil-Hidroxianisol
*Ácido Cítrico	**Ácido Cítrico anidro
Amostra 1 – Comprimido de Ivermectina Similar	* Excipientes – Leverctin "S"
Amostra 2 – Comprimido de Ivermectina Genérico	** Excipientes – Ivermectina "G"

Fonte: Adaptado pelos autores, 2020

A amostra 1 é um comprimido similar do princípio ativo ivermectina (6mg). Elaborado com os seguintes excipientes qsp para 1 comprimido: celulose microcristalina, butilidroxitolueno, dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico, amido, ácido cítrico, estearato de magnésio. A amostra 2 é um comprimido genérico do princípio ativo ivermectina (6mg). A amostra 2, genérico do medicamento, apresenta na sua lista de excipientes amido (amostra 1 apresenta amido pré gelatinizado), laurilsulfato de sódio e butil-Hidroxianisol (isentos na amostra 1). Ambos os medicamentos foram elaborados com 6 mg de ivermectina. A ivermectina é uma mistura que contém no mínimo 90% de 5-O-dimetil-22,23-dihidroavermectina A1a e menos de 10% de

5-O-dimetil-25-di(1-metilpropil)-22,23-dihidro-2-(1-metiletil) ivermectina A1a, geralmente conhecidos como 22,23 dihidroavermectina B1a e B1b ou H2B1a e H2B1b, respectivamente. E ambas são medicamentos equivalentes que são aqueles que possuem o mesmo princípio ativo e em igual quantidade, forma farmacêutica e via de administração que o medicamento de referência. Porém, ao contrário dos medicamentos genéricos, os similares possuem marca e nomes próprios.

Determinação do Peso Médio

Os resultados do ensaio de determinação do peso correspondentes aos comprimidos genérico e similar de P.A. ivermectina, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Determinação do peso médio das amostras genérico e similar

Peso Médio	Amostras de comprimido genérico e similar		
	1	2	Valor p
*Média	0,199 ^a	0,151 ^b	
D.P.	± 0,02	± 0,03	<0,05

*Média de três repetições analíticas ± desvio padrão. Letras diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatísticas significativas ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Amostra 1: Comprimido de Ivermectina Similar

Amostra 2: Comprimido de Ivermectina Genérico

*Excipientes - ~~Leverctin~~ "S"

** Excipientes - Ivermectina "G"

Fonte: Resultados dos autores (2020)

Segundo a Farmacopéia Brasileira, para comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg, o limite de variação permitido é de ±7,5%. Observamos que todos os comprimidos analisados estão dentro dos limites especificados em relação ao peso médio. Além disso, nenhum comprimido apresentou peso

acima ou abaixo do dobro do limite de variação de ±7,5%, demonstrando assim homogeneidade de peso. As amostras apresentaram comprimidos com valores de peso médio de 151 mg a 199mg em média com desvio de ± 0,03 e ± 0,02 para as amostras 2 (genérico) e 1(similar) respectivamente.

Determinação do pH

O valor de pH das amostras 1 e 2 de comprimido similar e genérico variaram de 4,48 a 6,36 respectivamente, conforme demonstrado na Ta-

bela 3. As amostras apresentaram diferença significativa a nível de 5% de probabilidade para avaliação de pH, determinados estatisticamente através da ANOVA (Análise de variância) aplicando o teste de Tukey.

Tabela 3: Determinação do pH das amostras de comprimido de P.A. Ivermectina

pH	Amostras de comprimido de P.A. Ivermectina®		Valor p
	1	2	
*Média	4,48a	6,36b	<0,05
D.P.	± 0,03	± 0,03	

*Média de três repetições analíticas ± desvio padrão. Letras diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatísticas significativas ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Amostra 1: Comprimido de P.A. Ivermectina – Similar

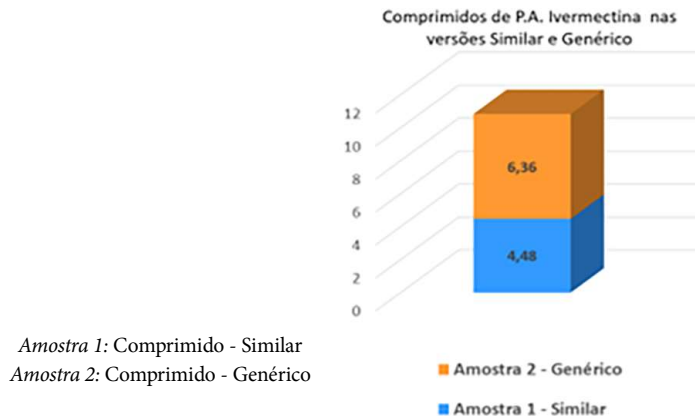
Amostra 2: Comprimido de P.A. Ivermectina – Genérico

Fonte: Resultados dos autores (2020)

No Gráfico de colunas 1, são demonstradas as determinações de pH das 2 amostras avaliadas isoladamente. Obser-

vamos que estatisticamente as 2 amostras tiveram diferença significativa a nível de 5% quando realizado o Teste de Tukey.C

Gráfico 1: Determinação de pH nas amostras 1 e 2 de comprimidos de P.A. Ivermectina Similar e Genérico



Preparo das amostras de comprimidos para o Ensaio de Desintegração

Os comprimidos das amostras 1 - similar e 2 - Genérico foram devidamente pesados e acondicionados nas cestas do equipamento desintegrador. O desintegrador apresenta 3 cestas com 6 compar-

timentos de acrílico com fundo de tela metálica onde foram acondicionados os comprimidos. Cada uma das 3 cestas foram imersas, em soluções especificadas pela metodologia: solução de HCl 0,1 M, água destilada e solução tampão fosfato dentro de um béquer de vidro específico

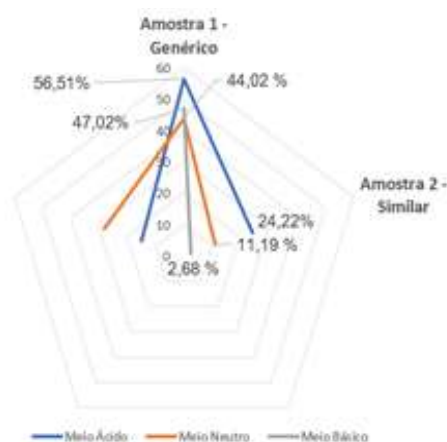
do aparelho. Em cada cesta foi colocado um total de 06 comprimidos, cada uma acondicionada em um compartimento e imersa em uma das soluções.

Determinação da Desintegração dos Comprimidos - versões similar e genérico

O desintegrador realizou movimentos ascendentes e descendentes que simularam os movimentos peristálticos gastrointestinais, nas condições descritas na metodologia. As amostras foram pesadas no início do teste e, ao após o processo de filtragem das soluções de imersão, obteve-se o peso final das amostras após o processo de desintegração, que teve duração de 5 minutos. Com peso inicial e peso final das amostras (peso seco) realizamos os cálculos para obter a porcentagem de desintegração de cada uma das diferentes amostras. A Figura 4 demonstra os resultados do teste de desintegração. A amostra 1 (comprimido similar) apresentou uma desintegração de 56,51% em meio ácido, de 44,01% de desintegração em meio neutro e 47,02% de desintegração em meio básico. A amostra 2 (comprimido similar) apresentou uma desintegração de 24,22% em meio ácido, de 11,19% de desintegração em meio neutro e 2,68% de desintegração em meio básico. A amostra 2 (similar) apresentou diferença significativa em nível de 5% estatisticamente entre os os meios de desintegração, comparados entre si. O maior desempenho foi do meio ácido, 24,22%. Já o meio básico foi o meio que apresentou menor desempenho de desintegração, 2,68%. As amostras 1 e 2 tiveram seu maior desempenho em meio ácido com valores entre 56,51% e 24,22%

respectivamente. Porém a diferença de desempenho entre as amostras neste meio foi de diferença acima de 30% (32,29%). O menor desempenho da amostra 1 (genérico) ocorreu no meio neutro (44,02%). Porém sem diferença significativa ao meio básico com desintegração de 47,02%. Avaliando a amostra 2 (similar), seu menor desempenho foi em meio básico (2,68%). Na Figura 5, o gráfico aranha 2 mostra o desempenho e comportamento das amostras 1 e 2 (genérico e similar) nos meios ácido, base e neutro comparados. Houve diferença em nível de 5% entre o meio ácido comparado aos meios neutro e básico. Já os meios neutro e básico não apresentaram diferença significativa. Assim, o maior desempenho da amostra 1 (similar) no ensaio de desintegração foi em meio ácido (56,51% de desintegração). Amostra 2 (comprimido genérico) apresentou desintegração de 24,22% em meio ácido, de 11,19% em meio neutro e de 2,68% em meio básico. Houve diferença estatística significativa em nível de 5% entre os meios de desintegração quando comparados entre si. O maior desempenho foi do meio ácido, 24,22%. Já o meio básico foi o meio que apresentou menor desempenho de desintegração, 2,68%. As amostras 1 e 2 tiveram seu maior desempenho em meio ácido com valores entre 56,51% e 24,22%, respectivamente. Porém a diferença de desempenho entre as amostras neste meio foi acima de 30% (32,29%). A menor taxa de desintegração da amostra 1 (similar) ocorreu no meio neutro (44,02%), não houve diferença significativa em relação à desintegração no meio básico (47,02%). Avaliando a amostra 2 (genérico), seu menor desempenho foi em meio básico (2,68%). O gráfico aranha 2 mostra o desempenho e comportamento das amostras 1 e 2 no ensaio de desintegração.

Figura 5 - Gráfico aranha 2 – Desempenho e comportamento das amostras 1 e 2 em meios: ácido, neutro e básico do ensaio de desintegração



Fonte: Resultado dos autores 2020

Tabela 4 - Gráfico aranha 2 – Desempenho e comportamento das amostras 1 e 2 em meios: ácido, neutro e básico do ensaio de desintegração

ENSAIO DE DESINTEGRAÇÃO		
TESTE EM MEIO ÁCIDO	Amostra 1 (g)	Amostra 2 (g)
Peso Médio Inicial / D.P. – Meio Ácido	0,906	1,197
Peso Médio Final/ D.P. – Meio Ácido	0,394	0,907
% da Desintegração em Meio Ácido / D.P. (Quantidade de Desintegração)	56,51 ^a D.P. ±0,03	24,22 ^b D.P. ±0,02
TESTE EM MEIO NEUTRO	Amostra 1 (g)	Amostra 2 (g)
Peso Médio Inicial / D.P. – Meio Neutro	0,902	1,225
Peso Médio Final/ D.P. – Meio Neutro	0,505	1,088
% da Desintegração em Meio Neutro / D.P. (Quantidade de Desintegração)	44,02 ^b D.P. ±0,02	11,19 ^d D.P. ±0,04
TESTE EM MEIO BÁSICO	Amostra 1 (g)	Amostra 2 (g)
Peso Médio Inicial / D.P. – Meio Básico	0,903	1,233
Peso Médio Final/ D.P. – Meio Básico	0,478	1,200
% da Desintegração em Meio Básico / D.P. (Quantidade de Desintegração)	47,02 ^b D.P. ±0,03	2,68 ^c D.P. ±0,05

*Média de três repetições analíticas ± desvio padrão. Letras diferentes na mesma linha indicam diferenças estatísticas significativas ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Onde:

Amostra 1 – Comprimido Similar do P.A Ivermectina ®
Amostra 2 – Comprimido Genérico do P.A Ivermectina ®

Fonte: Resultado dos autores, 2020

Determinação da dureza das amostras

O ensaio de dureza dos comprimidos genérico e similar de P.A. ivermectina foram realizados pelo equipamento durômetro, conforme as especificações descritas na metodologia. O equipamento calcula a dureza através da força impressa pela medida da altura versus o diâmetro do comprimido. O durômetro mediu a força aplicada diametralmente,

necessária para esmagar as amostras 1 e 2 de comprimidos de P.A. Ivermectina, individualmente, sendo a força medida em Newton(N) e o valor mínimo aceitável de 30 N (aproximadamente 3 Kgf) e valor máximo de dureza de 30Kgf, conforme especificado na Farmacopeia Brasileira. A Tabela 5 mostra os valores de dureza obtidas pelas amostras 1 e 2.

Tabela 5: Determinação da dureza nas amostras 1 e 2

Determinação da Dureza em comprimidos		
Amostras	Parâmetros de medida	
Amostra 1	Altura (mm) = 3,05	Dureza média(Kgf) = 6,7 ^a
	Diâmetro (mm) = 8,25	D.P. ± 0,04
Amostra 2	Altura (mm) = 2,38	Dureza média (Kgf) =5,5 ^a
	Diâmetro (mm) = 9,61	D.P. ± 0,03

*Média de três repetições analíticas ± desvio padrão. Letras diferentes na mesma coluna indicam diferenças estatísticas significativas ao nível de 5% de probabilidade pelo Teste de Tukey.

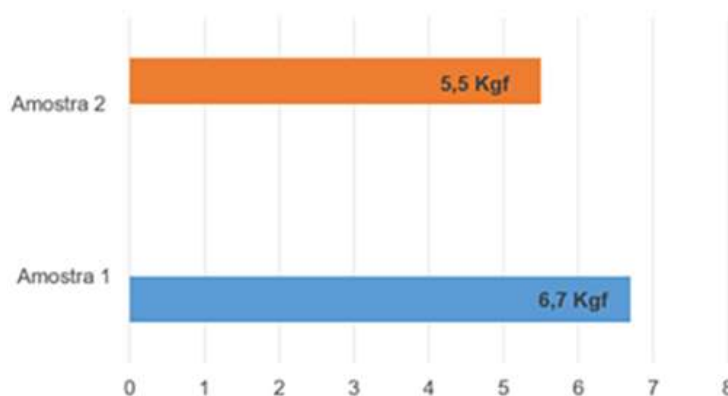
Amostra 1: Comprimido de P.A. Ivermectina – Similar

Amostra 2: Comprimido de P.A. Ivermectina – Genérico

Fonte: Resultado dos autores 2020

As amostras 1, comprimido genérico e As amostras 1, comprimido genérico e 2, comprimido similar apresentaram dureza entre 6,7 e 5,5 Kgf respectivamente. As amostras não apresentaram diferença significativa entre as medidas de dureza e ambas estão dentro das medidas mínima e máxima determinadas pela Farmacopeia Brasileira. O gráfico de barras 3 mostra o desempenho da dureza nas amostras 1 e 2 de comprimido.

Gráfico 3: Determinação de dureza em amostra de comprimidos genérico e similar de P.A. de Ivermectina



Fonte: Resultados dos autores, 2020

CONCLUSÃO

Os parâmetros de qualidade de medicamentos são determinantes para a comercialização e consumo de remédios

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Genéricos e similares ocupam 65% do mercado nacional. **Portal Anvisa**, 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/genericos-e-similares-ocupam-65-do-mercado-nacional/219201. Acesso em: 5 de set. 2020.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6ª Edição. Brasília, 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/Win%2010/Downloads/VOLUME%201%20-%20FB6.pdf>. Acesso em: 5 de set. 2020.

ARAÚJO, L.U., *et al.* Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2010.v28n6/480-492>. Acesso em: 10 ago. 2020.

ASHFORD, M. Bioavailability – physicochemical and dosage form factors. *In*: AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines**. 4ª edição. Churchill Livingstone Elsevier, London, 2013, p. 314-333.

BATISTA, E. B. **Estudos da correlação *in vivo/in vitro* empregando comprimidos de glibenclamida não bioequivalentes**. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro, p. 141, 2005. Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/59/teses/647309>.

similares e genéricos, pois com ensaios de testes de qualidade, mantemos a garantia da qualidade dos medicamentos referência.

pdf. Acesso em: 7 nov. 2022.

BERTOLDI, A. D. *et al.* Is the Brazilian pharmaceutical policy ensuring population access to essential medicines? **Globalization and Health**, v. 8, n. 6, 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/Win%2010/Downloads/1744-8603-8-6.pdf>. Acesso em: 7 nov. 2022.

BRASIL. **Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 4 dez. 2020.

BRASIL. **Lei n. 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade intelectual. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm. Acesso em: 12 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1998. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 4 dez. 2020.

BRASIL. **Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em

- produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm. Acesso em: 4 dez. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 133, de 29 de maio de 2003**. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2003a. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0133_29_05_2003.html. Acesso em: 12 dez 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 135, de 29 de maio de 2003**. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2003b. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/135.pdf. Acesso em: 5 dez 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 16, de 2 de março de 2007**. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2007. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html. Acesso em: 7 nov. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 7 dez. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 37, de 3 de agosto de 2011**. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0037_03_08_2011.html. Acesso em: 7 dez. 2020.
- CALY, L.; *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, 2020. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011?via%3Dihub>. Acesso em: 7 nov. 2022.
- CAMPBELL, W. C. History of Avermectin and Ivermectin, with Notes on the History of Other Macrocyclic Lactone Antiparasitic Agents. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 13, n. 6, p. 853-865, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22039784/>. Acesso em: 7 dez. 2020.
- CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 36, n.1, p. 13-21, 2000.
- FOY, B. D., *et al.* Efficacy and risk of harms of repeat ivermectin mass drug administrations for control of malaria (RIMDAMAL): a cluster-randomised trial. **The Lancet**, v. 393, n. 10180, p. 1517-1526, 2019. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673618323213?token=DB8B6BC0FEE14B96E5E9BFD48614C5A190BFE867D7D8027D8095B5853A4E1382552EB4057E6F260DAFCEE3C304>

155979&originRegion=us-east-1&originCreation=20221207223638. Acesso em: Acesso em: 7 nov. 2022.

IBGE. Instituto Nacional de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saneamento Básico 2017. IBGE, Rio de Janeiro, 2020, 119 p. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101734>. Acesso em: 10 dez. 2020.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system: new scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 3-12, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641100000916?via%3Dihub>. Acesso em: 10 dez. 2020

MEYER, G. F. History and regulatory issues of generic drugs. *Transplantation proceedings*, v. 31, n. 3, p. 10S-12S, 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S0041134599001050/first-page-pdf>. Acesso em: 7 nov. 2022.

PAHO. Pan-American Health Organization. Recommendation Regarding the Use of Ivermectin as a Treatment for COVID-19, 22 June 2020. PAHO Website, 2020. Disponível em <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52372>. Acesso em: 11 dez. 2020.

PRÓGENÉRICOS. Dados de mercado. Prógenéricos, 2020. Disponível em: <https://www.progenericos.org.br/>. Acesso em: 9 dez. 2020.

SANTOS, T. S., *et al.* Avaliação da qualidade de medicamentos similar,

genérico e referência vendidos no Brasil: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. 1-12, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Win%2010/Downloads/4355-Article-20497-1-10-20200526.pdf>. Acesso em: Acesso em: 7 nov. 2022.

SOMMER, C. Estudo de bioequivalência entre duas formas farmacêuticas (comprimidos) contendo 40mg de Pantoprazol, em voluntários sadios de ambos os sexos. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas, 151 p., 2005. Disponível em: file:///C:/Users/Win%2010/Downloads/Sommer_Carolina_M.pdf. Acesso em: Acesso em: 7 nov. 2022.