

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – ICET
CURSO DE FARMÁCIA**

SUELAINÉ GIL DA SILVA

**Avaliação da Qualidade de Medicamentos Genéricos de
Cloridrato de Amitriptilina 25 Mg Comercializados na Cidade
de Itacoatiara – AM**

**ITACOATIARA
2024**

SUELAINÉ GIL DA SILVA

**Avaliação da Qualidade de Medicamentos Genéricos de
Cloridrato de Amitriptilina 25 Mg Comercializados na Cidade
de Itacoatiara – AM**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Amazonas
(UFAM), como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof.^a. Dr.^a. Stéfani Ferreira de Oliveira

**ITACOATIARA
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S586a Silva, Suelaine Gil da
Avaliação da qualidade de medicamentos genéricos de cloridrato de amitriptilina 25 mg comercializados na cidade de Itacoatiara - AM / Suelaine Gil da Silva . 2024
47 f.: il.; 31 cm.

Orientadora: Stéfani Ferreira de Oliveira
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Amitriptilina . 2. Medicamentos genéricos . 3. Antidepressivo tricíclico . 4. Controle de qualidade. I. Oliveira, Stéfani Ferreira de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

SUELAINÉ GIL DA SILVA

**Avaliação da Qualidade de Medicamentos Genéricos de
Cloridrato de Amitriptilina 25 Mg Comercializados na Cidade
de Itacoatiara – AM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Amazonas (UFAM), como requisito para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 25/07/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Stefani Ferreira de Oliveira - UFAM
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Keyla Emanuelle Ramos de Holanda - UFAM
Avaliador

Prof. Dr. Flávio Nogueira da Costa - UFAM
Avaliador

**ITACOATIARA
2024**

DEDICATÓRIA

*Ao meu pai, **Claudemir**, que ao longo desses anos com recursos de cada salgadinho e brigadeiro vendido, construía os degraus para que eu pudesse subir, Gratidão Pai!*

*À minha mãe, **Suely**, com todo o meu amor, que ao me ver sonhar, deixou de lado seus sonhos para viver pelo meu....*

Pode lembrar dos seus próprios sonhos agora mãe, estou na linha de chegada! Seremos as primeiras mulheres da família a viver grandiosamente!

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Deus, pela sua real presença na minha vida, consegui te sentir em cada detalhe, Deus, sem você nada disso seria possível. Toda Honra e Glória a ti.

Aos meus pais, meu alicerce, por tanta paciência e amor, por todo investimento, por cada lágrima que derramei e vocês estiveram lá para enxugar e me ensinar a força da resiliência, todo o meu amor e gratidão a vocês.

À minha irmã Ana Júlia, o meu mais bonito presente. Te passo meu principal conhecimento: Você é capaz de tudo o que quiser!

À minha orientadora, Professora Stefani Oliveira, que criou em mim a minha melhor versão como aluna e ao final aceitou embarcar comigo nesta empreitada e pacientemente me orientou com muita dedicação em cada detalhe deste TCC.

À Professora Keyla Ramos, que me concedeu um lugar no seu respeitado laboratório para que fosse possível realizar as análises deste trabalho, obrigada pela paciência, dedicação e orientação ao longo desse processo.

Ao Professor Victor Celso, que em meio a outros alunos, com seu dom de lecionar me enxergou, acreditou no meu potencial, me deu oportunidades das quais nunca esquecerei e que contribuiu para que eu chegasse até aqui. Gratidão!

Ao Professor Flávio Nogueira, que contribuiu para o meu crescimento com seus ensinamentos, por cada palavra de repreensão e de encorajamento quando quis desistir.

Ao meu amigo Mateus Feitosa, por toda ajuda concedida, dizem que ter acesso a pessoas mais inteligentes não é ameaça, é uma benção. Então, que benção é te ter.

À minha amiga, Gicele Doval, por todas as risadas e alegrias vividas, os bons momentos e a jornada que compartilhamos, que seu coração continue cheio de cumplicidade minha amiga. Continue contando comigo!

À minha amiga, Shirlen Soares, amo tudo o que vivemos e o que aprendi com você amiga, quando tudo estava ruim você tornava os dias mais leves e fáceis, estarei te aplaudindo daqui!

Por fim, a minha amiga mais especial, Emily Lorrany, que com seu jeito genuíno e único conquistou o melhor triplex no meu coração, Deus planejou tudo porque Ele sabia que você tinha que estar no final do processo. O laço que construímos nesses últimos meses minha amiga é eterno, espero que saiba que você é e será grande e a sua capacidade e inteligência é imensa. Amo você, conta comigo!

*“Nenhuma alta sabedoria pode ser atingida sem
uma dose de sacrifício”*

O sobrinho do Mago – As crônicas de Nárnia

RESUMO

O Cloridrato de Amitriptilina é um antidepressivo tricíclico (ADT) considerado padrão ouro, caracterizado pela presença de uma amina terciária e comercialmente apresenta-se em comprimidos revestidos de 10 mg, 25 mg e 75 mg. A qualidade de um comprimido é dada por um conjunto de ações que definem os atributos necessários para que haja eficácia. Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade físico-química de comprimidos genéricos de cloridrato de amitriptilina comparando 3 marcas disponíveis no mercado de modo a inferir sobre qualidade e eficácia dos genéricos, utilizou-se da pesquisa experimental em laboratório por meio de análises de peso médio, dureza, desintegração, doseamento e dissolução. Quanto ao peso médio, o limite de variação para a marca A, B e C foram de 2,05%, 2,19% e 1,85%. No ensaio de dureza, as 3 marcas de comprimidos genéricos apresentaram diferenças nos valores, a dureza média da marca A, B e C foi de 4,04 kgf, 5,25 kgf e 7,32 kgf respectivamente. As 3 marcas desintegraram-se em tempo inferior a 15 minutos, no ensaio de doseamento, os teores foram de 98,6%, 100,2% e 109,4% e no ensaio de dissolução obteve-se valores acima de 80% de substância ativa dissolvida no meio para as 3 marcas. Concluiu-se que as 3 marcas analisadas foram aprovadas pelas especificações dos testes da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, assim, assegurando a qualidade e confiabilidade dos comprimidos genéricos.

Palavras-chave: Amitriptilina; Medicamentos Genéricos; Antidepressivo tricíclico; Controle de Qualidade.

ABSTRACT

Amitriptyline hydrochloride is a gold standard tricyclic antidepressant (TCA), characterized by the presence of a tertiary amine and commercially available in 10 mg, 25 mg and 75 mg coated tablets. The quality of a tablet is given by a set of actions that define the attributes necessary for efficacy. The aim of this study was to evaluate the physicochemical quality of generic amitriptyline hydrochloride tablets by comparing 3 brands available on the market in order to make inferences about the quality and efficacy of generics. Experimental research was carried out in the laboratory using analyses of average weight, hardness, disintegration, dosage and dissolution. In terms of average weight, the limits of variation for brands A, B and C were 2.05%, 2.19% and 1.85%. In the hardness test, the 3 brands of generic tablets showed differences in values, the average hardness of brand A, B and C was 4.04 kgf, 5.25 kgf and 7.32 kgf respectively. The 3 brands disintegrated in less than 15 minutes, in the dosage test the contents were 98.6%, 100.2% and 109.4% and in the dissolution test values above 80% of the active substance dissolved in the medium were obtained for all 3 brands. It was concluded that the 3 brands analyzed passed the test specifications of the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition, thus ensuring the quality and reliability of the tablets.

Keywords: Amitriptyline; Generic drugs; Tricyclic antidepressants; Quality control.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados do teor de Cloreto de Amitriptilina 25 mg	34
Tabela 2 - Valores da determinação de peso médio de comprimidos genéricos de Amitriptilina 25 mg	35
Tabela 3 - Valores obtidos no ensaio de dureza de comprimidos genéricos de Amitriptilina 25 mg	36
Tabela 4 - Resultado do ensaio de desintegração de comprimidos genéricos de Amitriptilina 25 mg	37
Tabela 5 - Resultados do ensaio de dissolução dos comprimidos de Amitriptilina 25 mg	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de alimentação da compressora	18
Figura 2 - Punções exercendo a compressão	18
Figura 3 - Ejeção do comprimido	19
Figura 4 - Molécula de Cloridrato de Amitriptilina	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

IQVIA – IMS Health Quintiles e VIA

BPFs – Boas Práticas de Fabricação

SNC – Sistema Nervoso Central

OMS – Organização Mundial da Saúde

CFR – Conselho Federal de Farmácia

FDA - Food and Drug Administration

UV/VIS – Ultravioleta Visível

HCL – Ácido Clorídrico

SQR – Substância Química de Referência

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

DP – Desvio Padrão

CV – Coeficiente de Variação

ADTs – Antidepressivos Tricíclicos

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1.	Geral	15
2.2.	Específicos	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1.	Formas farmacêuticas sólidas	16
3.2.	Comprimidos	16
3.3.	Compressão direta	17
3.4.	Processo de compressão dos comprimidos	17
3.5.	Adjuvantes de comprimidos	19
3.6.	Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica	21
3.6.1.	Princípios da Qualidade na Indústria Farmacêutica	22
3.6.2.	Ensaio Farmacopeicos	23
3.7.	Medicamentos de Controle Especial	24
3.7.1.	Amitriptilina	25
3.8.	Medicamentos genéricos	27
4	MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1.	Amostras	30
4.2.	Padrão	30
4.3.	Doseamento	30
4.4.	Determinação de peso médio	31
4.5.	Ensaio de dureza	31
4.6.	Ensaio de desintegração	31
4.7.	Ensaio de dissolução	32
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	33
6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas para a produção de medicamentos torna-se parte essencial do processo de produção. Com o avanço da globalização, as indústrias enfrentam novos desafios para se transpor no mercado global, tornando a qualidade um importante fator, uma vez que esta assegura a credibilidade, segurança e eficácia para a indústria proporcionando visibilidade no mercado consumidor (Rocha; Galende, 2014).

Quando o sistema de controle da qualidade é implantado de forma adequada na indústria, proporciona melhor aperfeiçoamento de processos, reduz desperdícios, otimiza tempo, propicia procedimentos padronizados e garante qualidade nos seus insumos e nos produtos (Pinto; Kaneko; Ohara, 2003).

Os comprimidos orais são formas farmacêuticas sólidas, contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Podem ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e serem revestidos ou não, juntamente com as cápsulas representam 95% das formas farmacêuticas comercializadas (Brasil, 2019; Carrillo-Alarcón *et al.*, 2015).

As formas farmacêuticas sólidas são formas unitárias, isso proporciona a vantagem de administrar uma única dose exata do fármaco (Oliveira, 2019). Outras vantagens são: possibilidade de mascarar o sabor, possuem boa estabilidade físico-química e são de fácil administração facilitando tratamento do paciente (Silva, 2021). Os comprimidos podem ser classificados de acordo com as suas características em mastigáveis, efervescentes, sublinguais, de liberação lenta, liberação prolongada ou liberação imediata. Essas especificações influenciam nos testes de controle de qualidade a serem realizados, testes esses que devem ser realizados em medicamentos de referência, similar e genéricos (Oliveira, 2019).

Os medicamentos genéricos no Brasil são regulados pela Lei 9.787, de fevereiro de 1999, essa lei dá o direito às indústrias farmacêuticas produzirem e comercializarem medicamentos genéricos após expiração do tempo de patente preconizado dos medicamentos de referência. Os genéricos devem ter o mesmo insumo farmacêutico ativo, concentração e testes de bioequivalência e eficácia em relação ao de referência (Araújo *et al.*, 2010). Por lei, os medicamentos genéricos devem ter um custo 35% menor que o de referência, esse baixo custo proporcionou ao mercado farmacêutico a ampliação em marketing para atingir a população e conquistar vendas incentivando a produção de medicamentos genéricos (Pinto; Barreiro, 2013).

Dentre os medicamentos genéricos disponíveis no mercado está a amitriptilina, que além de tratar o transtorno depressivo maior, é amplamente usada para tratamento de dores crônicas, neuropáticas e musculoesqueléticas (Bernieri *et al.*, 2003). Este fármaco é usado nessas patologias proporcionando analgesia, melhorando apetite, sono e coordenações psíquicas, essas várias utilidades fazem esse medicamento ser altamente prescrito, o que leva ao seu alto índice de consumo (Silva *et al.*, 2008). Diante do exposto faz-se necessário avaliar a qualidade de comprimidos de cloridrato de amitriptilina por meio de testes de controle de qualidade físico-químico, dado que os comprimidos necessitam ter características biofarmacêuticas e condições específicas de qualidade para que haja liberação eficaz do insumo farmacológico ativo resultando em seus efeitos terapêuticos.

Dessa maneira o presente trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade físico-química de medicamentos genéricos de amitriptilina comercializados no município de Itacoatiara, de modo a inferir sobre a eficácia, qualidade e segurança, reforçando a confiabilidade dos medicamentos genéricos.

2 OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a qualidade de comprimidos genéricos de cloridrato de amitriptilina 25mg de três marcas comercializadas no município de Itacoatiara – AM.

2.2. Específicos

- Realizar análise físico-química do comprimido de amitriptilina 25mg através dos testes de: doseamento, peso médio; dureza; desintegração e dissolução;
- Comparar a qualidade físico-química dos comprimidos genéricos de amitriptilina das 3 marcas escolhidas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Formas farmacêuticas sólidas

Formas farmacêuticas definem-se como as variadas formas físicas finais que um medicamento pode ser apresentado depois de passarem por uma ou mais técnicas de operações farmacêuticas, estando relacionado com as vias de administração e característica do princípio ativo para escolha final da forma farmacêutica (Brasil, 2019). As formas farmacêuticas sólidas são os comprimidos, as cápsulas, os pós e os pellets, sendo que os comprimidos e as cápsulas, estão em 95% de comercialização no mercado (Carrillo-Alarcón *et al.*, 2015), uma vez que, segundo Lachman, Lieberman e Kanig (2001), 90% dos fármacos existentes que atuam a nível de ação sistêmica são administrados por via oral.

No entanto, o principal motivo dessa alta comercialização é a vantagem que as formas sólidas proporcionam. Lang (2018) apresenta como vantagens das formas farmacêuticas sólidas a capacidade de mascarar sabor e ter boa estabilidade físico-química, Lameiras (2019) reafirma essas vantagens e acrescenta outras, como a possibilidade de doses unitárias viabilizando doses do fármaco mais exatas, facilidade na manipulação, deglutição e possibilidade de produção em grande escala sem tantos problemas.

3.2. Comprimidos

Os comprimidos estão entre as formas farmacêuticas sólidas orais mais consumidas, além do princípio ativo, possuem em sua composição adjuvantes farmacotécnicos que conferem propriedades biofarmacêuticas, diferem conforme tamanho, peso, forma, espessura, dureza e em propriedades de desintegração e dissolução, também podem conter corantes, flavorizantes, e/ou materiais de revestimento, a composição dependerá da sua finalidade de uso (Allen *et al.*, 2013).

As vantagens de se administrar medicamentos na forma farmacêutica comprimido estão ligadas a seguridade da administração por via oral, alcance da estabilidade do ativo e adjuvantes e doses mais exatas devido ao baixo teor de água, além disso a produção de comprimidos é rápida, de baixo custo e com possibilidade de controlar características organolépticas (Aulton; Taylor, 2016).

Silva (2021) ressalta que os comprimidos são constituídos de um ou mais componentes ativos e cita que os principais adjuvantes farmacêuticos compreendem os diluentes,

aglutinantes, lubrificantes desintegrantes, deslizantes e os antiaderentes. Esses adjuvantes, explica Lachman, Lieberman e Kanig (2001), são misturados, granulados e comprimidos juntamente com o ativo por meio do processo de compactação de modo que todos os adjuvantes atuem garantindo compressão adequada.

3.3. Compressão direta

A compressão direta é o processo de obtenção de comprimidos que se resume a duas etapas: mistura das partículas de pó por meio de misturador de alto cisalhamento e compressão por meio de máquina de comprimir rotativa (Rosa Júnior, 2016). No âmbito da indústria farmacêutica apresenta grandes vantagens de redução do tempo de produção, consequentemente diminuindo custos e gerando economia, portanto, é o método de obtenção mais utilizado.

No entanto, Wells (2005) afirma que mesmo com essas vantagens, este método necessita de atenção e cuidados com as características do fármaco, uma vez que a compressão direta necessita de adjuvantes especiais que são diferentes dos comuns, visando qualidade na compressibilidade por meio de ótima coesão e fluxo.

Aulton e Taylor (2016) asseveram que essa vantagem de baixo custo é ao mesmo tempo diminuída quando se trata desses adjuvantes, pois em formulações diretamente compactáveis é necessário excipientes específicos, como por exemplo, aglutinantes e enchimentos secos especiais que os tornam mais caros que os excipientes comuns. Por fim, ressaltam que o processo de compressão direta melhora a dissolução do comprimido, uma vez que há rápida desintegração em partículas primárias de fármacos e não em grânulos. A compressão direta é a técnica preferida nas indústrias farmacêuticas, pois elimina o processo de granulação que utiliza calor ou umidade, mantendo assim a estabilidade do fármaco, bem como redução das etapas otimizando o tempo de produção (Sausen; Mayorga 2013).

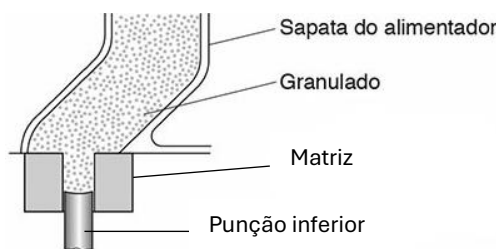
3.4. Processo de compressão dos comprimidos

3.4.1. Alimentação

De acordo com Aulton e Taylor (2016) a formação do comprimido define-se como “a redução em volume de um pó ou granulado, devido à aplicação de uma força”. A primeira etapa da produção é a *alimentação ou enchimento da matriz* (Figura 1), o granulado ou pó flui do

alimentador para encher a câmara de compressão formada pela matriz e pelo punção inferior, que se ajusta de modo a definir o peso do comprimido fechando a matriz (Moisés, 2006).

Figura 1 - Processo de alimentação da compressora

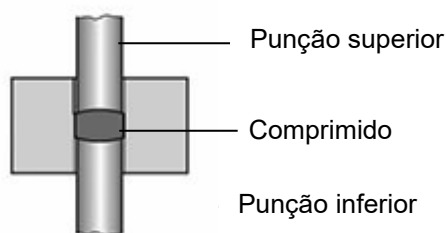


Fonte: Extraído e adaptado de Aulton & Taylor (2016)

3.4.2. Compressão

Na etapa de *compressão*, após ajuste do punção inferior o punção superior desce para entrar na matriz e exercer a compressão até formação do comprimido (Figura 2). Após a força máxima ser atingida o punção superior se afasta fazendo a descompressão (Aulton; Taylor, 2016).

Figura 2 - Punções exercendo a compressão



Fonte: Extraído e adaptado de Aulton e Taylor (2016)

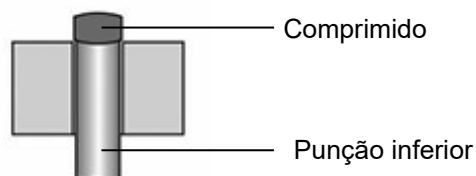
3.4.3. Ejeção

Após a descompressão, inicia-se a fase de *ejeção do comprimido* (Figura 3), o punção inferior move-se para cima até o nível da mesa ejetando o comprimido. Com auxílio de um empurrador o comprimido é retirado da máquina compressora reiniciando processo de formação dos comprimidos (Moisés, 2006).

Ao serem ejetados, os comprimidos passam por calhas para sistemas desempoeiradores e detectores de metal para então serem acondicionados, equipamentos mais modernos possuem

na calha de descarga, canais que separam os comprimidos que atendem as especificações daqueles que não atendem (Moisés, 2006).

Figura 3 - Ejeção do comprimido



Fonte: Extraído e adaptado de Aulton e Taylor (2016)

3.5. Adjuvantes de comprimidos

Durante o processo de obtenção dos comprimidos é possível haver problemas técnicos que influenciam na qualidade final. Os problemas são mencionados por Aulton e Taylor (2016), os principais são: variações na massa e dose, baixa força mecânica, capeamento e laminação, adesão do pó aos punções da máquina compressora e fricção elevada ao ejetar o comprimido, tais problemas estão ligados às propriedades do pó e da máquina compressora.

Paralelamente, a principal alternativa é controlar as propriedades dos pós por meio dos adjuvantes farmacêuticos para comprimidos. Çelik (1996) reforça esse fato afirmando que o pó para comprimido deve possuir propriedades de coesividade, lubrificação e de fluir facilmente, no entanto, na mistura de pós nem todos os fármacos possuem essas características e necessitam da adição de adjuvantes que irão influenciar na biodisponibilidade dos comprimidos. Conforme finalidade, um comprimido de qualidade dependerá do desempenho dos adjuvantes na formulação. Contudo, Villanova e Sá (2010) explicam que os adjuvantes são e devem ser selecionados conforme a literatura técnica e científica levando em consideração o ativo, sendo expostos a análise do controle de qualidade.

Os diluentes são responsáveis por aumentar o volume da formulação quando se deseja um comprimido de tamanho adequado, no entanto os diluentes são evitados quando se há uma alta concentração do fármaco (Aulton; Taylor, 2016). Em concordância, Silva (2021) enfatiza que somente quando se há baixa dose do fármaco, o diluente pode ser incorporado para garantir estabilidade e tamanho adequado ao comprimido.

A lactose é o diluente mais utilizado por ter características inerentes de fácil dissolução em água, boa compatibilidade e não ser higroscópica, sendo limitada quando há pacientes com intolerância a lactose (Comar, 2021 apud Aulton, 2005). Para compressão direta usa-se a lactose

amorfa, uma vez que nessa forma se dissolve mais rapidamente, possui ainda uma melhor compatibilidade (Aulton; Taylor, 2016)

Por outro lado, os aglutinantes são os adjuvantes que dão a forma aos comprimidos, também são incorporados na solução aglutinante da granulação úmida para obtenção dos grânulos (Comar, 2021), em suma eles vão possibilitar a adesão das partículas e com a força mecânica formar o comprimido, ligado a isso, Banker e Anderson (2001) apontam que uma alta concentração de aglutinante aumentará a dureza, o tempo de desintegração e conseqüentemente influenciará negativamente a dissolução se tornando assim um problema, portanto, segundo Aulton e Taylor (2016), devem ser adicionados em concentrações baixas de 2 a 10% por massa e ressalta que os melhores aglutinantes são os polímeros derivados da celulose e polivinilpirrolidona.

O lubrificante influenciará principalmente na etapa de ejeção do comprimido, nesta fase, garantirá que haja baixa fricção entre o comprimido e a parede da matriz, uma vez que a alta fricção pode causar capeamento, ranhuras ou fragmentação dos comprimidos (Aulton, 2005). Assim como o aglutinante, Comar (2021) afirma que o excesso de lubrificantes também aumenta dureza, tempo de desintegração e dissolução e ainda influenciar negativamente na compactação, uma vez que os lubrificantes formam uma película ao redor do comprimido. Confirmado por Almaya e Aburub (2008), ao acentuar que para reduzir fricção entre o comprimido e a matriz os lubrificantes formam uma película ao redor do comprimido. Os lubrificantes mais eficientes são o ácido esteárico ou o estearato de magnésio, estes devem ser incluídos em concentrações menores que 1% por massa (Aulton; Taylor, 2016).

Os desintegrantes tem função de promover a ruptura do comprimido em fragmentos menores de forma a tornar o fármaco biodisponível nos fluídos gastrointestinais para passar pela dissolução e exercer seu efeito farmacoterapêutico. Os desintegrantes possuem dois principais mecanismos de ação em comprimidos: aqueles que facilitam a entrada de água e aqueles que promovem a ruptura do comprimido. Dentre os mais usados, estão o amido de batata, milho e maisena e deve ser incluído em concentração de 10% na formulação (Aulton; Taylor, 2016).

O deslizante tem por finalidade garantir o fluxo do pó e são usados comumente na compressão direta, o talco é o principal deslizante existente e são adicionados em concentrações de 1 a 2% por massa, já os antiaderentes, diferente do lubrificante, reduzirão a adesão do pó as faces dos punções que é um fenômeno conhecido nas indústrias como *sticking* que ocorre devido a umidade do pó (Aulton; Taylor, 2016).

3.6. Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica

Oliveira (2019) define controle de qualidade como o “conjunto de operações com o objetivo de avaliar a conformidade de matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado, com as especificações estabelecidas”, portanto, com o constante desenvolvimento da indústria farmacêutica o controle de qualidade tem se tornado essencial para gerenciamento da qualidade na produção de medicamentos.

Para que uma indústria produza medicamentos seguros, eficazes e com qualidade, os departamentos de controle de qualidade são imprescindíveis para que todas as etapas produtivas estejam sempre padronizadas e controladas (Silva; Júnior, 2023).

Em concordância, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reforça que o controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é indispensável na busca pela segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, assim sendo, faz parte das boas práticas de fabricação, uma vez que as indústrias precisam estar em conformidade com a RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 a qual dispõe sobre as Boas práticas de Fabricação (BPFs) de medicamentos de uso humano. Em sua pesquisa, Kesic (2009) salienta o controle de qualidade como uma parte do processo de fabricação na indústria, sendo a principal etapa na produção dos medicamentos. Em face disso, implantar um plano de controle de qualidade traz vantagens de aperfeiçoamento e diminuição do tempo nos processos, redução nos desperdícios, padronização das etapas e principalmente a qualidade dos produtos. No entanto, Rocha e Galende (2014) afirmam:

Os deveres da indústria farmacêutica para com a população estão muito além deste conceito. Garantir a qualidade contínua aliada a um serviço adequado e a um custo acessível se faz necessário. Além disso, a credibilidade do medicamento industrializado exige a qualificação do profissional responsável, modernidade das indústrias, qualidade dos serviços e segurança dos produtos.

A rotina na indústria farmacêutica está ligada a automatização, a qual inclui um grande quadro de funcionários qualificados, vários insumos e locais adequados, bem como etapas microbiológicas, físico-químicas e controle em processo. Em razão dessa cadeia de produção a indústria farmacêutica necessita da implantação de uma política de gestão da qualidade farmacêutica com o objetivo de avaliar e controlar desde o insumo até o produto acabado (Aiache, Aiache e Renoux, 1998). Neste contexto, entra o profissional da área do controle de qualidade realizando ensaios físico-químicos e microbiológicos que comprovam a qualidade como forma de controlar o processo de fabricação. Portanto, o controle de qualidade na indústria deve:

Desenvolver, constituir, alterar e treinar metodologias analíticas e operações de laboratório fundamentadas em referências oficialmente reconhecidas e realização de estudos internos de validação de métodos; monitorar os aparelhos da empresa; determinar especificações escritas todos os produtos utilizados (matéria-prima, materiais de embalagem, produtos intermediários e produtos acabados); emitir certificados de análise e laudos analíticos, desenvolver e aplicar programas internos de auditoria, organizacionais e de documentação (Rocha e Galende, 2014).

O ciclo da qualidade na indústria, deve seguir a RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, a qual dispõe sobre boas práticas de fabricação de medicamentos, as principais especificações são: documentação, recursos, e o gerenciamento de risco que identifica e corrige eventuais riscos. Em favor disso, Silva e Júnior (2023) defendem ferramentas para gerenciar riscos, os autores afirmam: “as ferramentas da qualidade servem para fins de investigação, análise, controle e classificação. Elas auxiliam no achado de falhas em um processo produtivo para que possam ser tomadas medidas preventivas contra possíveis desvios. As principais ferramentas da indústria farmacêutica são: diagramas de causa e efeito, histogramas, gráficos de dispersão, seis sigma, 5W2H e PDCA.

3.6.1. Princípios da Qualidade na Indústria Farmacêutica

O mercado farmacêutico dispõe de diversas alternativas de apresentações farmacêuticas, os quais vão de medicamentos complexos não biológicos a genéricos, similares e biossimilares, atualmente a indústria farmacêutica tem colocado à disposição os nanomedicamentos, essas alternativas constroem um elo de facilidade entre paciente e acesso a medicamentos, pois, tornam os medicamentos mais baratos tornando-se mais acessíveis pela população (Araújo, 2010). Com essas alternativas, a segurança de um medicamento está no âmbito da qualidade, portanto a segurança engloba aspectos de mortalidade e morbidade em quesitos de uso seguro de medicamentos, esses aspectos dependem de causas intrínsecas ao organismo, e extrínsecas que estão ligadas ao processo de produção do medicamento que influencia na qualidade final do produto (Silva, 2017).

Nesse contexto entra o que a indústria farmacêutica, tem, por “qualidade analítica”, que é um fator rigoroso para alcançar o controle de qualidade, o resultados das análises analíticas avaliam a conformidade do medicamento com as especificações de qualidade que são estabelecidas. Tendo os resultados analíticos, a indústria diferencia os medicamentos entre produtos de qualidade boa/aceitável e de qualidade ruim/rejeitável, o desafio esta nos resultados questionáveis que são encontrados, pois necessitam de trabalho adicional para repetição das

análises aumentando os custos e atraso na produção de medicamentos, nisso, o laboratório prova a qualidade dos resultados analíticos por meio de resultados exatos e precisos, para isso há uma variedade de práticas de qualidade que estão descritas na literatura, protocolos, padrões e diretrizes voltados para garantia da qualidade (Silva; Júnior, 2023).

Diariamente, diversas técnicas analíticas são utilizadas na indústria farmacêutica, variam desde as técnicas clássicas como a titulação e a gravimetria e as técnicas instrumentais por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografias a gás e espectrofotometria. Para se valer da qualidade analítica, Oliveira (2019) ressalta que é necessário saber a informação desejada, por exemplo, definir o teor de fármaco em comprimidos de um mesmo lote e para se chegar a este objetivo, há técnicas analíticas de espectrofotometria, titulação ou CLAE, dado que ao mesmo tempo leva-se em consideração a disponibilidade de equipamentos e custos.

Após definição da informação desejada e escolha de técnica analítica, a próxima etapa da qualidade analítica é a amostragem, ou seja, se a informação desejada for avaliar teor do fármaco em um lote inteiro, todos os comprimidos do lote devem ter probabilidade de serem amostrados, portanto, é necessário definir quantidade de amostras que representem o lote inteiro, por outro lado, se a informação desejada for avaliar riscos de falha no equipamento na produção, somente os comprimidos nessa etapa devem ser amostrados (Oliveira, 2019).

As principais técnicas analíticas ligadas à avaliação da qualidade de fármacos e medicamentos são: testes de identificação, ensaios de pureza, métodos clássicos de doseamento, técnicas de espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas e análise térmica (Oliveira, 2019).

3.6.2. Ensaios Farmacopeicos

Adicionalmente, os medicamentos industrializados necessitam cumprir requisitos de segurança relacionados aos efeitos colaterais, eficácia quanto à farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento e qualidade visando o controle dos medicamentos por meios de ensaios conforme compêndios oficiais. Portanto, a qualidade é resultado do cumprimento desses ensaios, os medicamentos passam por esses testes de qualidade conforme especificados na Farmacopeia Brasileira (Moisés, 2006).

Os testes de controle de qualidade podem ser classificados em destrutivos e não destrutivos, os destrutivos causam alterações nos comprimidos por quebra ou desgaste, são

estes: dureza, friabilidade, desintegração e dissolução, e entre os não destrutivos destaca-se aqui o teste de peso médio (Moisés, 2006).

O teste de peso médio do comprimido garante a dose terapêutica correta e consequentemente eficácia, a dureza assegura a resistência mecânica do comprimido a ruptura ou esmagamento, de modo que fique garantido que um comprimido possui resistência quando passar por revestimento, drageamento, envelopamento, emblistagem e transporte, teste semelhante é a friabilidade, a qual determina a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica do equipamento friabilômetro, se a resistência não for adequada haverá perda de princípio ativo interferindo na eficácia do tratamento (Brasil, 2019).

O teste de desintegração se baseia em determinar o tempo que o comprimido se desintegra dentro do limite estabelecido quando colocado em situações que mimetizam as condições fisiológicas do estômago. Arelado, o teste de dissolução viabiliza definir a quantidade de substância ativa que se dissolveu quando colocado em situação de mesmas condições fisiológicas do corpo. O doseamento determinará se a dose do princípio ativo no comprimido se encontra de acordo com o indicado pela indústria fabricante, uma dosagem não adequada pode levar a terapêutica ineficaz ou potenciais efeitos tóxicos (Brasil, 2019; Lovato; Comarella, 2015).

3.7. Medicamentos de Controle Especial

Os medicamentos de controle especial são regulados pela Portaria nº 344 de 1998 que necessitam de receitas e notificações de receitas conforme a sua classificação e restrições legais (Maia, 2018). A portaria divide-se entre entorpecentes e psicotrópicos que causam dependência física ou psíquica e estão classificados nas listas A1 e A2: entorpecentes, A3, B1 e B2: psicotrópicos, e C1: outras substâncias de controle especial. A notificação de receita especial é um documento que deve acompanhar obrigatoriamente a receita médica a qual autoriza a dispensação desses medicamentos (Brasil, 1998; Maia, 2018).

O objetivo do controle desses medicamentos é evitar que leigos possam ter fácil acesso a esses medicamentos por meio de não profissionais e evidências não científicas que comprometem o uso adequado de medicamentos (Maia, 2018).

Incluídos na portaria 344 estão os psicofármacos, os quais são as classes de medicamentos usados para tratamento de transtornos mentais no intuito de aliviar os sintomas, são eles: os ansiolíticos, sedativos, antidepressivos, potencializadores da cognição e os

estimulantes psicomotores (Silva; Lima, 2017). A definição de psicotrópicos é trazida por Carvalho *e colaboradores*, (2015) segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS):

Os psicotrópicos são definidos como fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC) produzindo alterações de comportamento, humor e cognição, podendo provocar dependência física e psíquica, fazendo-se necessário controle especial na disponibilização de tais substâncias.

Os medicamentos de controle especial tiveram seu uso aumentado no período pandêmico da Covid-19 devido ao resultado negativo na saúde mental da população, pois o distanciamento como medida de proteção e a preocupação com a saúde e de familiares levou a população a um intenso sentimento de solidão e sofrimento ocasionando transtornos mentais de depressão e ansiedade resultando em aumento na prescrição de psicofármacos (Fiorillo; Gorwood, 2020).

Estudos pós pandemia demonstram o uso de antidepressivos, neste estudo destaca-se a amitriptilina. Piga; Shima e Romanichen, (2021) avaliaram o uso de antidepressivos antes e durante a pandemia em Rondon-PR e verificaram que no período de 2019 a 2020 a amitriptilina foi o segundo antidepressivo mais prescrito. Penha *e colaboradores* (2021) investigaram o uso de medicamentos controlados na pandemia do Covid-19 em uma drogaria da região sudoeste - Bahia, ao final a amitriptilina foi o antidepressivo mais vendido com alto índice entre março e abril de 2020 representando 15,3% de venda, os autores ressaltam que não há um único fator que justifique os aumentos, no entanto se comparado as prescrições de anos anteriores, é notório que esse aumento está ligado a pandemia do Covid-19.

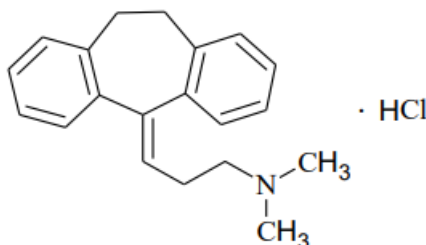
Em 2023 o Conselho Federal de Farmácia (CFF) fez um levantamento das vendas de medicamentos controlados na pandemia com base na IQVIA e mostrou que as vendas dos antidepressivos e estabilizadores do humor aumentaram a partir do início da pandemia, comparando as vendas, em 2019 o Amazonas tinha 30% de vendas de antidepressivos e estabilizadores do humor, já em 2022 as vendas tiveram índice em 50%. Para anticonvulsivantes e epiléticos, o Amazonas foi o segundo estado com maior índice de vendas, sendo 25% em 2019 e aumentando para 30% em 2022 (CFF, 2023).

3.7.1. Amitriptilina

O cloridrato de amitriptilina faz parte da classe de antidepressivos tricíclicos (ADTs) e possui como características físico-químicas: pó branco ou quase branco com cristais incolores e faixa de fusão entre 195 °C e 199 °C, em relação a solubilidade é facilmente solúvel em água

e álcool etílico, apresenta fórmula molecular $C_{20}H_{23}N.HCl$ e se caracteriza pela presença de uma amina terciária (Brasil, 2019), conforme Figura 4.

Figura 4 - Molécula de Cloridrato de Amitriptilina



Fonte: Brasil (2019)

Em relação a características farmacológicas, a amitriptilina é altamente lipofílica e logo após administração oral é rapidamente absorvida no sistema gastrointestinal, o pico plasmático é atingido entre 2,2 a 4,7h, entretanto esse fármaco sofre efeito de primeira passagem e conseqüentemente sua biodisponibilidade se torna baixa, em torno de 45% (Nucci, 2021), o que reforça a necessidade de controlar e avaliar a desintegração e dissolução dos comprimidos de amitriptilina como forma de compensar essa baixa biodisponibilidade. Tem como clearance 1.908 ml/min e meia vida em 21,2 h. A amitriptilina se liga as proteínas plasmáticas em 94,3% com volume de distribuição em 1,4 l/kg e é metabolizada por N-oxidação, hidroxilação aromática e alifática, dealquilação, conjugação no fígado e N-desmetilação que gera o metabólito nortriptilina (Nucci, 2021)

O nome antidepressivo tricíclico deriva do núcleo com três anéis, sendo os dois anéis aromáticos ligados a um anel ciclo-heptano, a amitriptilina é considerada um dos padrões ouro em efeitos antidepressivos e está entre os mais prescritos pelos psiquiatras para tratamento da depressão, a amitriptilina e a imipramina foram os padrões da classe dos antidepressivos tricíclicos e ambos agem inibindo a recaptção da noradrenalina e serotonina (Soares *et al.*, 2019), confirmado por Range e Dale (2016), o mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos se baseia em bloquear transportadores da recaptção de serotonina e norepinefrina em nível pré-sináptico aumentando eficiência na transmissão monoaminérgica. Os principais efeitos adversos relatados a respeito desse medicamento são: boca seca, sonolência, alterações na concentração e tonturas.

Thour e Marwaha (2023) revisaram as indicações da amitriptilina sendo o tratamento para a depressão a única aprovada pela Food and Drug Administration (FDA). No entanto, apontam outras indicações: ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, insônia, cistite, síndrome do intestino irritável, profilaxia da enxaqueca e neuralgia, dor crônica neuropática,

diabética e fibromialgia, para essas indicações, Siani-Morello *e colaboradores* (2023), mostraram em sua pesquisa que 35,5% de pacientes que adquiriam amitriptilina nas farmácias públicas de Ribeirão Preto tinham como finalidade o tratamento de dores crônicas.

Um estudo publicado na revista científica *The Lancet* em 2018 feito por pesquisadores da Universidade Oxford com intuito de provar se os antidepressivos funcionam e quais os mais eficazes, avaliou 21 antidepressivos em 522 testes clínicos por meio de tratamento a curto prazo de depressão em adultos, todos reduziram os sintomas de depressão e os mais eficazes foram: agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina e paroxetina (Veja, 2018). Atualmente, o cloridrato de amitriptilina está disponível na forma de cápsulas e de comprimidos revestidos de 10mg, 25mg e 75mg.

3.8. Medicamentos genéricos

Medicamentos genéricos são definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como substâncias que possuem o mesmo princípio ativo e fórmula dos medicamentos de referência que já não tem o tempo preconizado de patente e com isso podem ser intercambiáveis, porém mantem a confiança, eficácia e a qualidade do medicamento original (ANVISA, 2020).

A política de medicamentos genéricos no Brasil é regulada pela Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 a qual dá o direito de indústrias farmacêuticas produzirem e comercializarem medicamentos genéricos. Araújo *e colaboradores* (2010) afirmam que a lei de medicamentos genéricos trouxe grandes mudanças para a saúde pública no Brasil, uma vez que facilitou o registro de fármacos garantindo a qualidade por meio de testes de biodisponibilidade e equivalência farmacêutica.

O teste de Biodisponibilidade é feito em seres humanos para garantir absorção em mesma concentração e velocidade do medicamento referência e o teste de equivalência farmacêutica assegura que o medicamento genérico possui composição idêntica ao de referência (Prógenéricos, 2024). Isso é reforçado por Malheiros *e colaboradores* (2021) que afirmam como os genéricos beneficiaram a inclusão e de certo modo a economia pública trazendo à população medicamentos de qualidade, eficácia e segurança comprovadas e ainda proporcionando o direito de escolha do paciente.

A associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos comprova esses benefícios trazidos mostrando que a indústria farmacêutica com genéricos até 2019 faturava 200 bilhões anuais tendo crescimento de 10% a cada ano e conseqüentemente garantiu uma

economia de R\$ 120 bilhões para a saúde pública no Brasil (Prógenéricos, 2019). Já em 2023, até março, as vendas de unidades de produtos genéricos cresceram em 0,71%, com isso, os genéricos representavam 35,75% dos medicamentos comercializados no Brasil gerando economia de mais de R\$250 bilhões nos últimos 24 anos, ressalta-se ainda que, dos medicamentos genéricos 73,47% são para hipertensão, 79,41% são para colesterol, 72,07% para ansiedade e 65,30% para a depressão (Prógenéricos, 2023).

A economia, se dá pelo preço acessível, pois as indústrias farmacêuticas de genéricos dispensam os gastos com propagandas que já foram feitas pela indústria do medicamento original, bem como diversos testes clínicos que já foram feitos no medicamento referência, outro motivo abrangente relaciona-se aos genéricos não pertencerem a uma marca, diminuindo assim os custos (Pereira *et al.*, 2019). Os medicamentos genéricos são identificados com embalagem externa padrão tendo uma tarja amarela com a letra “G” obrigatoriamente visível e em maiúsculo acompanhado da escrita “genérico” devem ter o nome do princípio ativo e não o nome do medicamento original, finalmente, ter preço de no mínimo 35% menor que o medicamento de referência (Gomes, 2017).

No entanto, apesar dos benefícios e aprovação científica, ainda há discussões a respeito de medicamentos genéricos por falta de conhecimento da população, baixa aceitação do prescritor e baixo estímulo a orientar o uso dos genéricos (Silveira *et al.*, 2015). O farmacêutico é essencial no processo de aceitação da população sobre genéricos, pois possuem conhecimentos científicos suficientes para passar confiança e segurança possibilitando a melhor aceitação do consumidor (Machado *et al.*, 2022).

Cruz *e colaboradores* (2021) avaliaram os motivos que levaram aos participantes da pesquisa a não aceitarem genéricos. Os autores identificaram que alguns disseram não ter tido efeito desejado, no entanto, foi justificado por uso incorreto do medicamento pelo paciente ou por nunca ter usado o genérico antes já havendo descrença, causando percepções inexistentes, também foi levado em consideração fatores relacionados ao paciente que podem interferir na eficácia, os fatores são: idade, comorbidades e inclusive gravidez. Observa-se que essa conclusão é convergente com o estudo de Oliveira *e colaboradores* (2005) onde mostraram que a população faz uso e possui um certo conhecimento sobre genéricos, mas que é necessário ações afins de informação para mudança de conceitos e achismos errôneos a respeito de medicamentos genéricos.

Até 2019, havia 5.723 registros de medicamentos genéricos na ANVISA, desses registros, 2.398 foram cancelados, restando 3.325 genéricos registros validados (QUALIDOC, 2023). Segundo a Prógenéricos (2024), em 2022 o Brasil tinha 88 fabricantes de genéricos com

mais de 2.553 registros de medicamentos genéricos, os quais desses se apresentam em mais de uma forma farmacêutica, derivando mais de 4.576 apresentações disponíveis no mercado

4 MATERIAIS E MÉTODOS

As análises foram realizadas no Laboratório de Farmacotécnica do Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia – ICET da Universidade Federal do Amazonas em Itacoatiara e no Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - FCF da Universidade Federal do Amazonas em Manaus.

Os materiais e as metodologias usadas para os ensaios seguiram a Farmacopeia Brasileira 6ª edição Volumes 1 e 2 (2019).

4.1. Amostras

Foram usados comprimidos revestidos de Cloridrato de Amitriptilina 25 mg de 3 marcas de genéricos, Marca A (Lote 3V9428), Marca B (Lote 303848) e Marca C (2442298), todos os lotes foram adquiridos em drogarias localizadas na Cidade de Itacoatiara – AM.

4.2. Padrão

O padrão foi preparado com 0,10 g da Substância Química de Referência (SQR) de Cloridrato de amitriptilina (lote 1061) adquirido da Fiocruz, exatamente pesado, transferiu-se para balão de volume volumétrico de 100 mL e completado o volume com ácido clorídrico 0,1 M e homogeneizado. Foi transferido 1,0 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL e volume completado com ácido clorídrico 0,1 M obtendo concentração final de 0,0001% (p/v). A absorvância foi medida em espectrofotômetro UV/VIS a um comprimento de onda de 239 nm utilizando ácido clorídrico (HCL) 0,1 M para ajuste do zero.

4.3. Doseamento

O teor de cloridrato de amitriptilina foi determinado em triplicata, para isso foram pesados e triturados 10 comprimidos de cloridrato de amitriptilina de cada laboratório, após isso transferiu-se o equivalente a 10 mg do pó para balão volumétrico de 100 mL e adicionados 75 mL de ácido clorídrico 0,1 M e levado a agitador magnético por 15 min, posteriormente levado para filtração, transferiu-se 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com ácido clorídrico 0,1 M. As absorvâncias da soluções obtidas foram medidas

em espectrofotômetro UV/VIS a um comprimento de onda de 239 nm utilizando ácido clorídrico HCL 0,1 M para ajuste do zero. O preconizado na Farmacopeia Brasileira 6^a ed. Vol. 2 é que deve conter no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada de Cloridrato de Amitriptilina.

4.4. Determinação de peso médio

Em balança analítica (Marte AL 500C), foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada laboratório e determinou-se o peso médio, tolerando-se no máximo duas unidades fora do limite especificado, no entanto, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Segundo a Farmacopeia Brasileira 6^a ed. Vol. 1, para comprimidos não-revestidos que apresentem peso médio entre 80 mg e 250 mg, o limite de variação de peso permitido é de $\pm 7,5\%$.

4.5. Ensaio de dureza

Para este ensaio foi utilizado um durômetro da Nova Ética (Modelo 298-AT). Foram testados 10 comprimidos de cada laboratório conforme recomendações da Farmacopeia Brasileira 6^a ed. Vol. 1, verificado se os comprimidos possuíam ranhuras ou fissuras, todos os comprimidos foram analisados individualmente retirando resíduos do equipamento a cada determinação. O teste é informativo e o resultado expresso pela média dos 10 comprimidos.

4.6. Ensaio de desintegração

Foram avaliados 6 comprimidos de cada laboratório em um desintegrador utilizando água destilada como líquido de imersão, mantido a 37 ± 1 °C, conforme Farmacopeia Brasileira 6^a edição Vol. 1. Os 6 comprimidos foram distribuídos em cada uma das cestas do desintegrador juntamente com os discos para que os comprimidos permanecessem no fundo da cesta durante o ensaio. A Farmacopeia Brasileira 6^a ed. Vol. 2 preconiza tempo de ensaio de 15 minutos para comprimidos de amitriptilina, ao final deste tempo, nenhum resíduo dos comprimidos testados deve permanecer na tela metálica do aparelho de desintegração.

4.7. Ensaio de dissolução

Para este ensaio foi utilizado um aparelho dissolutor da marca Nova Ética (Mod. 299). Como meio de dissolução adicionou-se em cada cuba 900ml de Ácido Clorídrico 0,1 M em temperatura mantida a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$. Conforme Farmacopeia Brasileira 6^a ed. Vol. 1. Para comprimidos de amitriptilina a aparelhagem utilizada para agitação foram as cestas a 100 rpm com tempo de dissolução ajustado em 45 minutos. O ensaio foi realizado com 6 unidades de comprimidos de cada laboratório, adicionou-se 1 comprimido em cada uma das seis cestas seguido da agitação do meio, decorridos 45 minutos foram retiradas alíquotas de 20 mL de cada cuba, diluídas em ácido clorídrico 0,1 M em concentração 1:10. As absorvâncias foram medidas em espectrofotômetro UV/VIS a um comprimento de onda de 239 nm utilizando ácido clorídrico HCL 0,1 M para ajuste do zero. (Brasil, 2019). A tolerância, é que no mínimo 75% da quantidade declarada de cloridrato de amitriptilina se dissolvem em 45 minutos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todos os medicamentos disponíveis atualmente, sejam eles genéricos, similares ou de referência, passam por critérios de qualidades em sua formulação para que sejam aprovados e cheguem ao mercado consumidor, a farmacopeia que contém a monografia desses medicamentos disponíveis, especifica os limites e os critérios aceitáveis que vão garantir que estes medicamentos serão seguros ao serem utilizados pelo consumidor (Brasil, 2003).

Segundo a Prógenéricos (2024), a análises de bioequivalência e biodisponibilidade são necessárias para que uma indústria conheça a identidade do seu medicamento genérico tanto como produto, quanto na sua fase de elaboração. Ao se formular um medicamento genérico, as técnicas de obtenção podem não ser iguais às do medicamento de referência, mas as diferenças não podem interferir na bioequivalência e biodisponibilidade do medicamento genérico. Na avaliação da qualidade dos comprimidos genéricos de cloridrato de amitriptilina 25 mg, foram realizadas análises experimentais de doseamento, peso médio, dureza desintegração e dissolução.

A indústria detentora de medicamentos genéricos necessita alcançar um medicamento genérico com mesmo teor de princípio ativo do medicamento referência, portanto, o ensaio de doseamento é de extrema relevância ao avaliar a qualidade e segurança de um comprimido, uma vez que este ensaio determina a quantidade de princípio ativo presente no medicamento a ser administrado (Gil, 2010). Segundo a Prógenéricos (2024) as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que medicamentos biossimilares sejam aprovados são bastante rigorosas e que os testes de efeitos clínicos, toxicidade e ações biológicas possuem especial atenção nos chamados testes de comparabilidade.

A atenção especial a esses testes se deve ao fato de medicamentos que possuam concentração de princípio ativo acima da concentração declarada se tornam um risco de intoxicação para o paciente (Linsbinski, Musis, Machado, 2008), bem como observado por Bianchin *e colaboradores* (2010), onde, o teor de princípio ativo não conforme com a concentração declarada na embalagem do fabricante representa graves riscos a terapêutica e saúde do paciente. Por outro lado, um medicamento com concentração de princípio ativo abaixo da concentração indicada na fórmula do fabricante acarreta ineficácia interferindo na terapêutica e melhora do paciente (Peixoto *et al.* 2005).

A ANVISA reforça ainda, que um comprimido deve ser submetido a estudo de bioequivalência se a diferença entre teor do medicamento teste e medicamento referência for de no máximo 5,0% (Brasil,2004).

O ensaio de doseamento de cloridrato de amitriptilina foi realizado em triplicata utilizando método espectrofotométrico conforme a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, volume 2. Para determinação do teor levou-se em consideração a absorvância de 0,414 da Substância Química de Referência (SQR). A especificação do medicamento de cloridrato de amitriptilina deverá conter no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{23}H.HCL$. Os resultados com as médias das absorvâncias e teor encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados do teor de Cloreto de Amitriptilina 25 mg.

Amostra	MARCA A	MARCA B	MARCA C
1	0,416	0,412	0,454
2	0,390	0,413	0,450
3	0,411	0,420	0,456
Média	0,406	0,415	0,453
DP*	0,014	0,004	0,003
Teor [%]	98,6%	100,2%	109,4%
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

DP* = Desvio Padrão

Conforme a tabela 1 obteve-se teores de cloridrato de amitriptilina de 98%, 100% e 109%, ou seja, valores maiores que 90% e abaixo de 110%, portanto todos os comprimidos encontram-se conforme a especificação e a quantidade declarada cumprindo assim o teste de doseamento. O estudo conduzido por Aguilera *e colaboradores* (2017) avaliou a qualidade de comprimidos de cloridrato de amitriptilina distribuídos na rede pública de saúde no município de Itacoatiara – AM, no ensaio de doseamento obteve-se valores de absorvância de 0,411 e 0,412 para duas marcas analisadas, esses valores são semelhantes aos encontrados no ensaio de doseamento deste estudo para as 3 marcas testadas, portanto, o teor de cloridrato de amitriptilina também apresentou valores semelhantes, obtendo a aprovação conforme a especificação.

O ensaio de peso médio tem como objetivo avaliar a conformidade de peso entre comprimidos do mesmo lote, determinando se a quantidade de conteúdo do comprimido declarado pelo laboratório encontra-se dentro do limite de variação preconizado pela Farmacopeia Brasileira vigente (Costa; Gomes, 2017).

Com isso, os resultados do teste de peso médio podem ser observados na tabela 2, a qual contém a média dos pesos encontrados, o limite de variação preconizado, desvio padrão e o coeficiente de variação.

Tabela 2 - Valores da determinação de peso médio de comprimidos genéricos de amitriptilina 25 mg.

Amostra	MARCA A	MARCA B	MARCA C
Peso médio (g)	0,1226 g	0,1251 g	0,1757 g
Lim. Máximo	0,1317	0,1344	0,1888
Lim. Mínimo	0,1134	0,1157	0,1625
Mín. dobro 7,5%	0,1042	0,1063	0,1493
Máx. dobro 7,5%	0,1409	0,1438	0,2020
DP¹ (g)	0,0025	0,0027	0,0032
CV² (%)	2,05	2,19	1,85
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

DP¹= Desvio Padrão; CV²= Coeficiente de Variação

Por meio da tabela 2 observa-se que o peso médio dos comprimidos dos 3 laboratórios analisados foi maior que 80 mg e menor que 250 mg. Desse modo, a Farmacopeia Brasileira 6^a ed. Vol. 1 especifica um limite de variação de $\pm 7,5\%$ para comprimidos com respectivo peso médio, o qual pode ser tolerado duas unidades fora do limite de variação, no entanto, nenhum poderá estar acima ou abaixo do dobro de 7,5%. Portanto, é possível constatar que os valores de peso médio encontrados obedeceram a este parâmetro levando-se em consideração que todos estavam dentro do limite de variação preconizado pela monografia, ou seja, nenhum encontrava-se abaixo ou acima da especificação.

Em um trabalho realizado por Maurício, Almeida e Silva (2024) ao avaliar comprimidos genéricos e de referência de cloridrato de amitriptilina, os resultados de peso médio encontrados foram semelhantes a estes encontrados no presente estudo com o mesmo limite de variação para peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg para o medicamento referência de 25 mg, ao final o lote de comprimidos genéricos analisados encontravam-se dentro das especificações conforme o medicamento referência. Moisés (2006) afirma que comprimidos fora das especificações de peso tornam-se perigosos, pois, uma baixa dosagem pode significar uma ação terapêutica ineficaz e uma alta dosagem leva a efeitos adversos mais intensos, inclusive ocasionando toxicidade.

A dureza de um comprimido é um parâmetro importante ao garantir que ele possuirá resistência e integridade física quando for, por exemplo, embalado, revestido, drageado e transportado (Allen *et al.*, 2013). Portanto, o teste de dureza determina a resistência mecânica do comprimido ao ser submetido ao esmagamento, nesse sentido, os comprimidos foram avaliados sob uma força diametralmente aplicada a cada comprimido individualmente através do durômetro, os resultados encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Valores obtidos no ensaio de dureza de comprimidos genéricos de amitriptilina 25 mg.

Amostras	MARCA A	MARCA B	MARCA C
1	4,1 kgf	5,2 kgf	7,6 kgf
2	3,3 kgf	5,7 kgf	7,8 kgf
3	3,4 kgf	4,1 kgf	5,6 kgf
4	3,2 kgf	5,6 kgf	7,6 kgf
5	4,8 kgf	5,3 kgf	7,4 kgf
6	4,5 kgf	5,1 kgf	6,6 kgf
7	3,3 kgf	4,5 kgf	7,6 kgf
8	4,9 kgf	6,1 kgf	7,0 kgf
9	4,6 kgf	5,1 kgf	7,9 kgf
10	4,3 kgf	5,8 kgf	8,1 kgf
Média	4,04 kgf	5,25 kgf	7,32 kgf
DP*	0,642184	0,604152	0,745058

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

DP* = Desvio Padrão

Através dos resultados das médias, observou-se que os comprimidos da marca C apresentaram maior dureza, ou seja, foram mais resistentes ao esmagamento uma vez que foi necessária aplicação de uma força maior pelo durômetro, seguido da marca A e marca B apresentando comprimidos menos duros. Ressalta-se que a Farmacopeia Brasileira não reprova comprimidos por alta ou baixa dureza uma vez que o teste é apenas informativo, contudo, comprimidos com alta dureza interferem no tempo de desintegração e dissolução do fármaco, e comprimidos com dureza muito abaixo são frágeis, quebram-se facilmente e liberam lascas, influenciando na uniformidade da dose comprometendo eficácia terapêutica (Gil, 2010). Storpirts e colaboradores (2004) salientam ainda que medicamentos em formas farmacêuticas sólidas possuem mais probabilidade de problemas com biodisponibilidade, reforçando assim a relevância do ensaio de dureza.

De acordo com Allen *et al.* (2013), deve haver um equilíbrio de modo que comprimidos devem ser duros o suficiente para resistir a manuseios, mas também devem ser frágeis o bastante para desintegrar-se ao entrar em contato com fluidos biológicos. Os adjuvantes de comprimidos têm o objetivo de garantir que o processo de compressão será satisfatório e ainda influenciar na biodisponibilidade do fármaco, os aglutinantes por sua vez garantirão a eficiência da compressão que formará o comprimido, no entanto, excessos de agente aglutinante aumentará a dureza de um comprimido (Aulton; Taylor, 2016).

Ao relacionar os resultados de dureza encontrados com os adjuvantes dos comprimidos de amitriptilina de cada laboratório, a marca C a qual apresentou maior dureza, possui em sua composição o amido que é um agente aglutinante bastante tradicional, além disso, também possui celulose microcristalina que age como material de enchimento, e ótimo aglutinante que

como componente de uma formulação acarreta comprimidos mais resistentes à ruptura e abrasão (Le-Hir, 1995). Dessa forma, os dois adjuvantes com fortes propriedades aglutinantes combinados na mesma formulação da marca C poderão aumentar a possibilidade de se obter comprimidos mais duros. Outro problema técnico que acarreta comprimidos mais duros, é o excesso da força de compressão no processo de compactação, Allen *et al.* (2013), enfatiza que as máquinas de comprimir exercem força de compressão de 1.400 a 18.000 kg na compactação do comprimido e quanto maior a força de compressão exercida mais duro o comprimido será.

Ao ser administrado, quando em contato com fluidos biológicos, um comprimido deve desintegrar-se em fragmentos menores de modo a tornar-se biodisponível para que se conceda a dissolução do fármaco. Aulton e Taylor (2016) colocam um comprimido ideal como sendo aquele que se desintegra diretamente em partículas primárias individuais de fármaco, a qual, dessa forma terá maior superfície de contato durante a dissolução. O tempo de desintegração e especificação dos comprimidos de cloridrato de amitriptilina observados durante o teste encontram-se na tabela 4.

Tabela 4 - Resultado do ensaio de desintegração de comprimidos genéricos de amitriptilina 25 mg.

Amostra	Especificação	Tempo de desintegração	Resultado
MARCA A	15 minutos	2 minutos	Aprovado
MARCA B	15 minutos	3 minutos	Aprovado
MARCA C	15 minutos	12 minutos	Aprovado

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Todos os comprimidos encontravam-se de acordo com a especificação da Farmacopeia Brasileira a qual preconiza tempo de desintegração de até 15 minutos para comprimidos de cloridrato de amitriptilina (Brasil, 2019), ao final, todas as amostras desintegraram em tempo inferior a 15 minutos. Observou-se que as amostras da marca A apresentaram desintegração completa em 2 minutos sendo este o menor tempo, seguido da marca B com 3 minutos, e os comprimidos da marca C levaram maior tempo de desintegração em 12 minutos, tempo esse pode ser justificado pelos valores de alta dureza dos comprimidos encontrados no ensaio de dureza. No entanto, apesar da diferença de tempo todos os comprimidos foram aprovados, uma vez que foram atestados dentro do tempo de 15 minutos, conforme Farmacopeia Brasileira 6ª edição Vol. 2.

No estudo de Maurício, Almeida e Silva (2024), os 6 comprimidos referência 25 mg de cloridrato de amitriptilina desintegraram-se em tempo de 8 minutos, dessa forma, os medicamentos genéricos testados neste estudo mostraram-se mais rápidos em desintegração em

relação ao referênciá testado no trabalho de Maurício, Almeida e Silva (2024), sendo todos aprovados conforme a especificação da Farmacopeia Brasileira.

Uma desintegração rápida corresponde ao perfil de ação que se espera ao formular um comprimido de liberação imediata (Ribeiro, Pelissari e Franzini, 2016). Diante deste cenário, levando em consideração o efeito antidepressivo esperado da amitriptilina, o menor tempo de desintegração como o encontrado pelos comprimidos da marca A e da marca B, que otimiza o processo de dissolução, possibilita que a concentração do fármaco na corrente sanguínea seja imediata e conseqüentemente torna-se um aspecto positivo, uma vez que o fármaco logo exerceria seus efeitos antidepressivos (Aulton; Taylor, 2016).

A diferença no tempo de desintegração entre os comprimidos da marca A, B e C pode ser justificada pela formulação dos comprimidos, ao observar os adjuvantes dos comprimidos da marca A e B, encontra-se celulose microcristalina e a croscarmelose sódica, a qual tem mecanismo de ação por intumescimento quando em contato com água aumentando volume de quatro a oito vezes, tendo assim grande propriedade de desintegração (Ferrero; Jiménez, 2002).

O estudo conduzido por Pasqualoto *e colaboradores* (2005) discutiu a relação do uso de vários adjuvantes com as propriedades mecânicas dos comprimidos e evidenciam que o uso de adjuvantes específicos influencia significativamente em parâmetros de desintegração e dissolução e ressaltam que a croscarmelose sódica considerada um agente superdesintegrante combinado com a celulose microcristalina que é multifuncional, sucede um tempo de desintegração menor. Portanto, a presença desses dois adjuvantes na formulação da marca A e B justificam a rápida desintegração dos comprimidos, por outro lado, não há presença de croscarmelose sódica na formulação da marca C, desintegrando-se em um tempo maior.

O ensaio de dissolução se caracteriza pelo tempo que o fármaco leva para se dissolver no seu local de absorção, uma dissolução não adequada dos comprimidos, pode fazer com que o insumo farmacêutico ativo (IFA) seja absorvido de forma lenta e fracionada (Kohler, 2009). Considerando que as formas farmacêuticas sólidas são mais vulneráveis a problemas de biodisponibilidade e que a amitriptilina sofre exacerbado efeito de primeira passagem sendo reduzida em 45%, este ensaio torna-se necessário para avaliar a qualidade e controlar a eficácia da dissolução, uma vez que o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que haja absorção (Ansel, 2000). Os resultados do ensaio de dissolução encontram-se na tabela 5.

Tabela 5 - Resultados do ensaio de dissolução dos comprimidos de Amitriptilina 25 mg

Amostras	MARCA A	[] %	(Q)	MARCA B	[] %	(Q)	MARCA C	[] %	(Q)
1	0,137	29,7	118,8	0,131	27,9	111,6	0,148	31,5	126,0
2	0,138	29,7	118,8	0,123	26,1	104,4	0,135	28,8	115,2
3	0,155	33,3	133,2	0,176	37,8	151,2	0,156	33,3	133,2
4	0,160	34,2	136,8	0,175	37,8	151,2	0,195	42,3	169,2
5	0,145	31,5	126,0	0,138	29,7	118,8	0,153	32,4	129,6
6	0,126	27,0	108,0	0,138	29,7	118,8	0,162	35,1	140,4
Média	0,144	30,9	123,6	0,147	31,5	126,0	0,158	33,9	135,6
DP*	0,013	2,650	10,598	0,023	5,059	20,237	0,020	4,613	18,450

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

DP* = Desvio Padrão

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição Vol.2, o valor mínimo tolerável de cloridrato de amitriptilina em tempo de dissolução de 45 minutos é de 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{20}H_{23}H.HCL$ (Brasil, 2019). Conforme o critério de aceitação da Farmacopeia Brasileira 6ª edição Vol.2, para formas farmacêuticas de liberação imediata cada unidade deve apresentar individualmente resultado igual ou maior que $Q + 5\%$ no estágio (E_1) onde são testadas 6 unidades. Portanto, conforme tabela 5, após cálculo do Q para cloridrato de amitriptilina, sendo $Q (75\%) + 5\% = 80\%$, todos os comprimidos dos 3 laboratórios encontravam-se conformes, visto que se obteve valores maiores que 80% de substância ativa dissolvida no meio de dissolução em 45 minutos, sendo todos aprovados no estágio 1 de aceitação para formas farmacêuticas de liberação imediata.

No estudo de Maurício, Almeida e Silva (2024), o medicamento referência de amitriptilina 25 mg testado, não houve dissolução adequada chegando em 60 minutos com valor de 78,18% dissolvido, sendo assim reprovado, portanto os genéricos testados neste trabalho mostraram-se dissolução mais adequada se comparado ao referência testado no trabalho de Maurício, Almeida e Silva (2024).

6 CONCLUSÃO

A avaliação da qualidade dos lotes dos comprimidos de amitriptilina produzidos pelos 3 laboratórios analisados, foi comprovada por meio da realização dos métodos farmacopeicos de peso médio, desintegração, dureza, dissolução e doseamento, de modo que os lotes foram aprovados em todos os testes realizados, o que garante a eficácia e confiabilidade dos comprimidos genéricos de Cloridrato de Amitriptilina 25 mg dos 3 laboratórios avaliados.

Os resultados e estudos apresentados suprem a necessidade de a população entender corretamente o conceito de medicamento genérico, bem como comprovam a qualidade dos medicamentos genéricos, contudo é relevante impulsionar essa aceitação disseminando os resultados alcançados, os quais comprovam a segurança e qualidade. Este trabalho reforça a importância do controle de qualidade em medicamentos, para que haja garantia de uma terapêutica eficaz no paciente proporcionando qualidade de vida. A qualidade de um medicamento não deve estar atrelada somente ao interesse comercial da indústria farmacêutica, mas também ao interesse ético, moral e legal, pois além da falha de eficácia, um medicamento não conforme gera insegurança da população a respeito das autoridades regulatórias.

REFERÊNCIAS

- C. S. B. AGUILERA *et al.* **Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Cloridrato de Amitriptilina Dispensados na Rede Pública da Cidade de Itacoatiara –AM.** In: Anais do 5º Encontro Brasileiro para Inovação Terapêutica, 2017, Recife. Anais eletrônicos... Campinas, Galoá, 2017. Disponível em: <https://proceedings.science/ebit/ebit-2017/trabalhos/avaliacao-da-qualidade-de-comprimidos-de-cloridrato-de-amitriptilina-dispensados?lang=pt-br> Acesso em: 17 Jul. 2024.
- AIACHE JM, AIACHE S, RENOUX R. **Iniciação ao conhecimento do medicamento.** 2 ed. São Paulo: Andrei; 1998.
- ALLEN JR. *et al.* **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 9ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013. p.207.
- ALMAYA, A.; ABURUB, A. **Effect of particle size compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants.** *American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmscitech.* USA, p. 414-418. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9059-3>. Acesso em: 24 abr. 2024.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JUNIOR, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 6. ed. São Paulo: Premier, p. 568, 2000.
- ANVISA. **Medicamentos genéricos.** Ministério da Saúde, [s. l.], 21 set. 2020. Disponível em: Medicamentos Genéricos — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br) Acesso em: 29 abr. 2024.
- ARAÚJO LU. *et al.* **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação.** *Rev Panam Salud Publica.* 2010; 28(6):480–92. Disponível em: untitled (scielosp.org) Acesso em: 28 abr. 2024.
- AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2005.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** - 4 ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. **Comprimidos.** In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica.* Lisboa: Fundação Calouste, 2001, p.552.
- BERNIERI, J. *et al.* **Análise do consumo de psicofármacos por usuários da Atenção Primária à Saúde.** *Saud Pesq.* 2023;16(1):e-11363 - e-ISSN 2176-9206. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/376070439_Analise_do_consumo_de_psicofarmacos_por_usuarios_da_Atencao_Primaria_a_Saude Acesso em: 04 abr. 2024
- BIANCHIN, M. D. *et al.* **Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Propranolol e Enalapril Distribuídos no Sistema Público de Saúde em uma Cidade do Sul do Brasil.** *Ciênc. saúde coletiva.* Rio de Janeiro. Vol. 17, n. 2 (2012), p. 491-498, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000200022>. Acesso em: 29 abr. 2024

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 6ª edição, Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. Disponível em: Farmacopeia Brasileira — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br) Acesso em: 15 fev. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004**. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 03 set. 2004. Disponível em: Ministério da Saúde (saude.gov.br). Acesso em: 29 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003**. Diário Oficial da União: Seção 1, Brasília, DF, 12 ago. 2003. Disponível em: 135_05rdc.pdf (saude.sp.gov.br) Acesso em: 29 abr. 2024

BRASIL. **Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm Acesso em: 29 abr. 2024

CARRILLO-ALARCÓN, L.C. *et al.* **Characterization of polypharmacy in the elderly in three units of health services in pachuca, Hidalgo**. Int Res J Pharm, v.6, n.1, p.25-30, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/272412164_CHARACTERIZATION_OF_POLYPHARMACY_IN_THE_ELDERLY_IN_THREE_UNITS_OF_HEALTH_SERVICES_IN_PACHUCA_HIDALGO Acesso em: 24 abr. 2024

CARVALHO, I. B. DE. *et al.* **Estudo das potenciais interações de medicamentos sujeitos a controle especial em um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) no município de Teresina**. Boletim Informativo Geum, v. 6/ n. 1, p. 7-15, jan./mar., 2015. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/> Acesso em: 29 abr. 2024.

ÇELIK M. **The Past, Present, and Future of Tableting Technology**. Drug Dev. Ind. Pharm. 1996. 2(1):1– 10. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3109/03639049609043867_23/06/2024 Acesso em: 03 maio 2024

CFF- Conselho Federal de Farmácia. Artigo - **Vendas de medicamentos psiquiátricos disparam na pandemia**. 2023. Disponível em: [CFF - Notícia](#) Acesso em: 03 maio 2024

COMAR, Adriana. **Otimização do Processo por Compressão de Comprimidos**. 35 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso Graduação em Farmácia – Faculdade Anhanguera Ouro Verde, Campinas, 2021. Disponível em: https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/41753/1/ADRIANA_COMAR.pdf Acesso em: 29 abr. 2024.

COSTA, V. A. M.; GOMES, W. P. **Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS)**. Rev. Conexão Eletrônica, Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 102-111, 2017.

CRUZ, A. F. P., *et al.* **Fatores associados à aceitação dos medicamentos genéricos pela população**. Research, Society and Development, v. 10, n. 10, e68101018438, 2021 http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18438_28/04 Acesso em: 28 abr. 2024

CRYER, S. A.; SCHERER, P. N. **Observations and process parameter e sensitives in fluid-bed granulation**. American Institute of Chemical Engineers Journal, v.49, n.11, p. 2802-2809, 2003. Disponível em: https://doi.org/10.1002/aic.690491113_18/05/24 Acesso em: 29 abr. 2024

- FERRERO, C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M. R. **The influence of carbohydrate nature and drying methods on the compaction properties and pore structure of new methyl methacrylate copolymers.** *Int. J. Pharm.* v. 248, n. 1, p. 157-171, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00432-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00432-5). Acesso em: 15 jun. 2024
- FIORILLO, A.; GORWOOD, P. **As consequências da pandemia COVID-19 na saúde mental e implicações para a prática clínica.** *European Psychiatry*, 63 (1), e32. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.35> Acesso em: 29 abr. 2024
- GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos.** 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- GOMES, L. S. S. **Análise do conhecimento e da aceitação dos medicamentos genéricos pelos profissionais de saúde da Santa Casa de Misericórdia do Município de Cachoeira Bahia.** Trabalho de Conclusão de Curso - Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 1-87. 2017. Disponível em: IV Seminário Estudantil de pesquisa e Extensão - FAMAM (unimam.com.br). Acesso em: 28 abr. 2024
- HAUSMAN, D.S. **Comparison of Low Shear, High Shear, and Fluid Bed Granulation During Low Dose Tablet Process Development.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.30, n.3, p. 259-266, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1081/ddc-120030419> Acesso em: 04 abr. 2024
- HEMATI, M. *et al.* **Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical proprieties on the growth kinetics.** *Powder Technology*, n. 130, p. 18-34, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(02\)00221-8](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(02)00221-8) Acesso em: 18 maio 2024.
- HOUR A.; MARWAHA R. **Amitriptilina.** [Atualizado em 18 jul. 2023]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537225/> Acesso em 28 abr. 2024
- JOHNSTON, A.; HOLT, D. W. **Substandard drugs: a potential crisis for public health.** *British journal of clinical pharmacology*, v. 78, n. 2, p. 218-243, 2014.
- KANFER, I., SHARGEL. L. **Generic drug product development - solid oral dosage forms.** Marcel Dekker, 2005; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53242-8.X0001-X18/05/24> Acesso em 28 abr. 2024
- KESIC D. **Strategic analysis of the world pharmaceutical industry.** *Management* 2009; 14:59-76. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/228660121_Strategic_analysis_of_the_world_pharmaceutical_industry Acesso em 28 abr. 2024
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.; KANIG, J. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** v.1, 2001. p.200.
- LAMEIRAS, B. F. M. **Importância das características farmacotécnicas na preparação de formas farmacêuticas sólidas.** 2019. Dissertação de Mestrado. Universidade de Lisboa (Portugal). Importância das Características Farmacotécnicas na Preparação de Formas Farmacêuticas Sólidas – ProQuest.
- LANG, K. **Fundamentos de farmacotécnica.** Porto Alegre. 2018. 1ª ed. Grupo A. p. 35-36.
- LE-HIR, A. **Farmácia Galênica.** Barcelona: Masson, 1995.

LIMA, F. W. B. DE.; BEZERRA, G. DA P.; ARRUDA, C. A. M. **Ensaio Físicos De Qualidade De Comprimidos Genéricos E De Referência De Cloridrato De Propranolol**. Rev. Expr. Catól. Saúde; v. 8, n. 2; Jul - Dez; 2023; ISSN: 2526-964X. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/376623688_ensaios_fisicos_de_qualidade_de_comprimidos_genericos_e_de_referencia_de_cloridrato_de_propranolol Acesso em: 23 jun. 2024

LINSBINSKI, L.M.; MUSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. **Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril**. Revista Brasileira de Farmácia, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008.

LOVATO, H. L., COMARELLA, L. **Qualidade De Comprimidos Distribuídos No Sistema Único De Saúde No Brasil: Uma Breve Revisão**. Visão Acadêmica, Curitiba, v.16, n.1, Jan. - Mar./2015.

MACHADO, B. G. *et al.* **Aceitação dos medicamentos genéricos e seus desafios: uma revisão integrativa de literatura**. Research, Society and Development, v. 11, n. 8, e26711831133, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.31133>. Acesso em: 29 abr. 2024

MAIA, A. J. A. **Direito do consumidor frente à impossibilidade de devolução de medicamentos sujeitos a controle especial**. Federal do Ceará, Faculdade de Direito, Curso de Direito, Fortaleza, 2018. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/33809> Acesso em: 29 abr. 2024

MALHEIROS, L. R. *et al.* **Panorama atual das políticas de medicamentos genéricos no Brasil: Revisão bibliográfica**. Brazilian Applied Science Review, Curitiba, v.5, n.3, p. 1342-1354 mai./jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34115/basrv5n3-005> Acesso em: 29 abr. 2024

MAURICIO, P. C. C.; ALMEIDA, R. B. DE; SILVA, L. M. DA. **Avaliação comparativa da qualidade de formulações de cloridrato de amitriptilina disponíveis no mercado brasileiro**. Revista Brasileira Multidisciplinar, [S. l.], v. 27, n. 1Supl, p. 4-16, 2024. DOI: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2024.v27i1Supl.2165. Disponível em: <https://revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/2165> Acesso em: 19 maio. 2024.

MOISÉS, R. P. **Tecnologia de produção de comprimidos**. Fármacos & Medicamentos, v. 7, n. 38, p. 38-46, 2006.

MORIN, G.; BRIENS, L. **A comparison of granules produced by high-shear and fluidized-bed granulation methods**. AAPS Pham. Sci. Tech., v. 15, n.4, p. 1039- 1048, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0134-7> Acesso em: 19 maio 2024

NUCCI, G. DE. **Tratado de farmacologia clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. 1288 p.

OLIVEIRA, A. R. M. de. **Controle de Qualidade**. Volume 11 – 1. Ed. – Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.

OLIVEIRA, S. F., *et al.* **Prevalência do uso e aceitação de medicamentos genéricos pela população de Maringá-PR**. Iniciação Científica CESUMAR. 2005, Vol. 07 n.02 pp. 133-140. Disponível em: <https://docplayer.com.br/78847491-Prevalencia-do-uso-e-aceitacao-de-medicamentos-genericos-pela-populacao-de-maringa-pr.html> Acesso em: 19 maio 2024

PANDEY, P; BADAWY, S. **A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process**. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.42, n.2, p. 175-189, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1100199> Acesso em 19 maio 2024

PASQUALOTO, K. F. M. **Development and Evaluation of Amoxicillin Formulations by Direct Compression: Influence of the Adjuvants on Physicomechanical and Biopharmaceutical Properties of the Tablets**. Acta farmacéutica bonaerense - vol. 24 n° 1 - ano 2005. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/286498952_Development_and_evaluation_of_amoxicillin_formulations_by_direct_compression_Influence_of_the_adjuvants_on_physicomechanical_and_biopharmaceutical_properties_of_the_tablets Acesso em 19 maio 2024

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. Disponível em: [AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL DISPENSADOS EM FEIRA DE SANTANA - BA | Peixoto | Infarma - Ciências Farmacêuticas \(cff.org.br\)](https://www.cff.org.br/revista/avaliacao-da-qualidade-de-comprimidos-de-captopril-dispensados-em-feira-de-santana-ba) Acesso em 19 maio 2024

PENHA, I, N. DA S. *et al.* **O uso de medicamentos controlados durante a pandemia da Covid-19 observado em uma drogaria na região do sudoeste baiano**. Research, Society and Development, v. 10, n. 16, e246101623752, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23752> 28/04/2024 Acesso em 19 maio 2024

PEREIRA, D. G. **Aceitação dos medicamentos genéricos após 20 anos de lançamento**. Revista de Medicina da Faculdade Atenas, 7 (1), 1-20. 2019.

PIGA, B. M. F., SHIMA, V. T. B., ROMANICHEN, F. M. D. F., **Análise das prescrições de ansiolíticos e antidepressivos antes e durante a pandemia da COVID-19**. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.11, p. 107178-107193 nov. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n11-381> 30/04/2024 Acesso em 19 maio 2024

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. 325p. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322005000200018> Acesso em: 04 abr. 2024

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. **Desafios Da Indústria Farmacêutica Brasileira**. Quim. Nova, Vol. 36, No. 10, 1557-1560, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013001000012> Acesso em: 04 abr. 2024

PONT, V. *et al.* **Influence of the physicochemical properties on the growth of solid particles by granulation in fluidized bed**. Powder Technology., vol 120, p.97- 104, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(01\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(01)00355-2) Acesso em 19 maio 2024

PROGENERICOS – Notícia - **Por Que Confiar?** – 2024. Disponível em [Por que confiar? - PróGenéricos \(progenericos.org.br\)](https://www.progenericos.org.br) Acesso em: 05 jul. 2024

PROGENERICOS. Artigo - **Os 20 anos da lei dos medicamentos genéricos no Brasil**. Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos – 2019. Disponível em: [ARTIGO: Os 20 anos da lei dos medicamentos genéricos no Brasil - PróGenéricos \(progenericos.org.br\)](https://www.progenericos.org.br) Acesso em 19 maio 2024

PROGENERICOS. **Avaliações que garantem a eficácia do genérico**. 2024. Disponível em: [Avaliações que garantem a eficácia do genérico - PróGenéricos \(progenericos.org.br\)](https://progenericos.org.br) Acesso em 19 maio 2024

PROGENERICOS. **Dia do Medicamento Genérico: cenário do mercado no Brasil – 2023**. Disponível em: [Dia do Medicamento Genérico: cenário do mercado no Brasil - PróGenéricos \(progenericos.org.br\)](https://progenericos.org.br) Acesso em: 19 maio 2024

PROGENERICOS. **Notícia – Mercado**. 2024. Disponível em: [Mercado - PróGenéricos \(progenericos.org.br\)](https://progenericos.org.br) Acesso em: 01 ago. 2024

QUALIDOC - **Lista de medicamento genérico da Anvisa**. 2023. Disponível em: [Lista de medicamento genérico da Anvisa - Blog da Qualidoc](https://qualidoc.org.br) Acesso em: 01 ago. 2024

RIBEIRO, P. R. S. **Práticas de Controle de Qualidade de Medicamentos**. Imperatriz: FACIMP, 2007.

RIBEIRO, A. C.; PELISSARI, G. DE. F; FRANZINI, C. M. **Desenvolvimento e Análises de Qualidade de Comprimidos de Amoxicilina Produzidos por Método de Granulação Via Seca**. Revista Científica da FHO|UNIARARAS v. 4, n. 1/2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.55660/revfho.v4i1.73](https://dx.doi.org/10.55660/revfho.v4i1.73) Acesso em 19 maio 2024

ROCHA, T. G., & GALENDE, S. B. **A Importância Do Controle De Qualidade Na Indústria Farmacêutica**. *Uningá Review*, 20. 2014. Retrieved from. Disponível em: https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1593_25/04/2024 Acesso em: 18 maio 2024

RODRIGUES, R. A. C. *et al.* **Aceitação Dos Medicamentos Genéricos Após 20 Anos De Lançamento**. Revista de Medicina da Faculdade Atenas ISSN 2236-9686 v7, n1, 2019. Disponível em: [aceitacao_dos_medicamentos_genericos_apos_20_anos_de_lancamento.pdf\(atenas.edu.br\)](https://atenas.edu.br) Acesso em: 28 abr. 2024

ROSA JÚNIOR, A. A. **Avaliação do comportamento de excipientes em compactador de rolos e em compressora instrumentada**. 2016. 148 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, RJ, 2016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/37877> Acesso em: 20 abr. 2024

SAUSEN, T.R.; MAYORGA, P. **Excipiente para a produção de comprimidos por compressão direta**. *Infarma*, v.25, n.4, 2013. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v25.e4.a2013.pp199-205_24/04/24](https://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v25.e4.a2013.pp199-205_24/04/24) Acesso em: 20 abr. 2024

SHIRAZIAN, S. *et al.* **Multi-dimensional population balance modelling of pharmaceutical formulations for continuous twin-screw wet granulation: Determination of liquid distribution**. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.001_19/05/24 Acesso em: 30 abr. 2024

SIANI-MORELLO, M. R. *et al.* **Psychoactive drugs in the Brazilian public health system: Use profile and associated factors**. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2022; 58: e19739 [http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902022e19739](https://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902022e19739) Acesso em: 30 abr. 2024

SILVA, F. C. DA. *et al.* **Prevenção da Dor Fantasma com Uso de Cloridrato de Amitriptilina.** Revista Brasileira de Cancerologia 2008; 54(4): 345-349. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2008v54n4.1688> Acesso em: 30 abr. 2024.

SILVA, C. H. C. DA.; SENNA, J. V. A. DE. **Controle De Qualidade Na Indústria Farmacêutica.** Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação, 9(11), 960–973. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i11.12487> Acesso em: 30 abr. 2024

SILVA, S. N.; LIMA, M. G. **Prescrições em serviços de saúde mental: aspectos legais e indicadores do uso racional de medicamentos.** Scientia Medica. 27 (3), 25597. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.15448/1980-6108.2017.3.25597> Acesso em: 28 abr. 2024

SILVA, Y. DE A. **Comparação entre técnicas de granulação via úmida: leito fluidizado x alto cisalhamento.** 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2019. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/35032> Acesso em: 19 maio 2024

SILVA, A. L. DE. **Revestimento A Seco: Uma Nova Tecnologia Para Revestimento De Formas Farmacêuticas Sólidas.** Diadema, 2021. Disponível em: <https://hdl.handle.net/11600/62395> Acesso em: 24 abr. 2024

SILVEIRA, N. B., *et al.* **Conhecimento e aceitação do medicamento genérico na população de São Miguel do Anta, MG.** Anais SIMPAC. 2015.

SOARES, B. S. *et al.* **Avaliação de uso de antidepressivos em uma farmácia da cidade de Cajazeiras-PB.** Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, v. 15, n. 3, 2019. Disponível em: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/5123/3053> Acesso em: 30 maio 2024

STORPIRTIS, S. *et al.* **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas.** Infarma, v. 16, n. 9- 10, p. 59-56, 2004. Disponível em: [a equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas | storpiartis | infarma - ciências farmacêuticas \(cff.org.br\)](http://www.cff.org.br/intercambialidade-entre-medicamentos-geneticos-e-de-referencia-bases-tecnicas-e-cientificas-storpiartis-infarma-ciencias-farmaceticas) Acesso em: 23 jun. 2024

SUMMERS, M. e AULTON, M. E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

THOUR A, MARWAHA R. **Amitriptilina.** In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537225/> Acesso em: 06 maio 2024

VEJA – Saúde. **Estudo revela os antidepressivos mais eficazes.** 2018. Disponível em: Estudo revela os antidepressivos mais eficazes | VEJA (abril.com.br). Acesso em: 06 maio 2024

VILLANOVA, J. C. O; SÁ, V. R. **Excipientes: Guia prático para padronização: formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas.** Pharmabooks, 2010.

WELLS, J. **Pré-formulação farmacêutica.** In: AULTON, M. (Ed.). Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, 2ª ed., p.125-148., 2005.