



Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar.

Naiara Dutra Barroso Gomes^{1*}, Catiúscia Quelle de Lima e Costa¹, Layla Suellen Moura Ramos Campelo¹, Felipe Pereira Fernandes².

¹ Acadêmica do curso de farmácia da Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará, Fortaleza-Ceará, Brasil.

² Farmacêutico, Professor titular da Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará, Fortaleza-Ceará, Brasil.

* autor correspondente: naiara_db11@hotmail.com

RESUMO: A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico indicado para o tratamento de hipertensão arterial. O controle de qualidade de medicamentos é realizado através de um conjunto de medidas, com o intuito de avaliar medicamentos, promovendo a garantia do efeito farmacológico. A fim de verificar a qualidade e a equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida, realizou-se um estudo comparativo por meio de testes físico-químicos através dos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração. As amostras foram designadas como R (medicamento de referência), G (medicamento genérico) e S (medicamento similar). Os resultados demonstraram uma conformidade entre as amostras analisadas nos testes de peso médio, friabilidade e desintegração. No entanto, a dureza dos comprimidos genéricos, apresentou-se fora das especificações encontradas na farmacopeia brasileira. O comprometimento da qualidade de medicamentos fornece várias implicações diante da sua utilização. Portanto, é importante realizar a avaliação da qualidade físico-química das fórmulas farmacêuticas e a realização da pesquisa promoveu várias discussões sobre a qualidade dos medicamentos avaliados.
Palavras-chave: Hidroclorotiazida. Comprimidos. Controle de qualidade. Hipertensão.

ABSTRACT: Hydrochlorothiazide is a thiazide diuretic indicated for the treatment of hypertension. The quality control of medicines is performed through a set of measures, in order to evaluate medicines, promoting the guarantee of pharmacological effect. In order to verify the quality and pharmaceutical equivalence of hydrochlorothiazide tablets, a comparative study was carried out by means of physicochemical tests by means of medium weight, hardness, friability and disintegration tests. The samples were designated as R (reference medicine), G (generic medicine) and S (similar medicine). The results demonstrated a conformity between the analyzed samples in the tests of average weight, friability and disintegration. However, the hardness of generic tablets was out of the specifications found in the Brazilian pharmacopoeia. Impaired drug quality has several implications for their use. Therefore, it is important to perform the evaluation of the physical-chemical quality of pharmaceutical formulas and the conduct of the research promoted several discussions about the quality of the drugs evaluated.
Keywords: Hydrochlorothiazide. Tablets. Quality Control. Hypertension

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) trata-se de uma doença crônica e representa um dos maiores problemas de saúde pública, devido ao grande fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e doenças renais. Apesar de grandes avanços no desenvolvimento de novos fármacos anti-hipertensivos capazes de reduzir a pressão arterial, a HAS continua sendo,

hoje, uma das principais causas de morte no Brasil e no mundo, pelo fato de sua prevalência ter aumentado e, por vezes ser uma doença silenciosa [1].

Apesar do fato de a HAS representar um grande problema de saúde pública, observa-se baixo controle da pressão arterial. Tal controle depende da adesão do paciente ao tratamento, o qual se baseia em recursos farmacológicos e não farmacológicos [2].

A hidroclorotiazida (HTZ) é um fármaco da classe dos tiazídicos, eficaz por via oral, sendo bem absorvida pelo trato gastrointestinal e eliminada via renal, principalmente por secreção tubular, agindo diretamente sobre o mecanismo de reabsorção de eletrólitos no túbulo contorcido distal, aumentando a excreção de sódio, cloreto, potássio e água. A hidroclorotiazida é usada em edemas e no tratamento da hipertensão arterial isolada ou em conjunto com outros fármacos [3].

No Brasil, a hidroclorotiazida (6-cloro-3,4-dihidro-7-sulfonamida-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido) é comercializada na forma de comprimidos, nas concentrações de 12,5, 25 e 50 mg, e em associações a outros medicamentos. O Clorana® (Sanofi-Aventis) é o medicamento referência, sendo que se encontram disponíveis no mercado diversos genéricos e similares dele [3].

Com a diversidade de produtos oferecidos no mercado nacional, a qualidade é muito discutida e tema de estudos. Muitos artigos, já publicados, relatam problemas relacionados à qualidade de medicamentos, especialmente quanto aos ensaios de desintegração, dureza, friabilidade e peso médio, o que pode comprometer sua eficácia terapêutica. Entre os trabalhos realizados podem ser citados, a avaliação de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo – MG [4], bem como a avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde de uma cidade do sul do Brasil [5].

Portanto, avaliar a qualidade dos medicamentos torna-se muito importante, uma vez que esses produtos se encontram facilmente disponíveis à população em farmácias e drogarias. A comparação entre algumas propriedades físico-químicas de medicamentos de referência, genéricos e os similares é de extrema relevância para mostrar que essas formas farmacêuticas apresentam as mesmas características.

Diante disso, objetivou-se realizar um estudo comparativo para avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida (25 mg) referência, genérico e similar, de diferentes laboratórios, disponíveis para comercialização e constatar se os mesmos atenderam aos conceitos de um produto adequado para o consumo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho trata de uma pesquisa de finalidade básica estratégica, com objetivos descritivo e exploratório, realizada com abordagem quantitativa, com método hipotético-dedutivo e executado por meio de levantamento bibliográfico e experimental [7].

Primeiramente, foi realizada uma pesquisa teórica sobre o perfil do controle de qualidade físico-químico da hidroclorotiazida em medicamentos de referência, genérico e similar. A Farmacopeia Brasileira e trabalhos acadêmicos foram utilizados para o desenvolvimento da bibliografia.

Para a realização experimental deste trabalho foram utilizados comprimidos de 25mg de hidroclorotiazida, provenientes de três laboratórios, obtidos em uma Drogeria da cidade de Fortaleza – CE que, por motivos éticos, não foi mencionada neste trabalho.

De cada laboratório foram adquiridos 60 comprimidos de um mesmo lote de fabricação. As amostras foram identificadas como: R (Referência - Clorana® - Sanofi-Aventis), G

(Genérico) e S (Similar). Os testes foram realizados no laboratório de tecnologia farmacêutica e no laboratório de controle de qualidade de farmácia da Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará (FAECE). As amostras, de cada laboratório, foram submetidas aos seguintes testes:

Peso médio

A determinação do peso médio foi realizada em balança analítica da marca GEHAKA BK400. Neste ensaio foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada laboratório e depois determinou-se o peso médio. Para avaliar se as amostras estão dentro dos parâmetros aceitáveis, pode-se tolerar no máximo duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma poderá estar acima ou abaixo da porcentagem indicada, para comprimidos de 80mg ou menos a variação aceitável é de $\pm 10,0\%$ [8].

Para comprimidos revestidos, toleram-se no máximo cinco unidades fora dos limites percentuais, e nenhuma amostra deve estar com o valor acima ou abaixo do dobro da porcentagem de $\pm 15,0\%$ [9].

Dureza

Os testes de resistência mecânica (dureza e friabilidade), são considerados oficiais dentro do contexto legal da Farmacopeia brasileira, constituindo-se em elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou a ruptura sob pressão radial, através de um aparelho denominado durômetro, que mede a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em Newtons (N) [8].

A avaliação da dureza foi realizada com a utilização do durômetro da marca Ethik 298 DGP. Foram utilizados 10 comprimidos de cada

laboratório, sendo eles testados individualmente. A força utilizada para quebrar o comprimido foi medida em newton (N), o equipamento foi calibrado precisamente em 1 N, como é indicado no seu leitor. Então, foi obtido um valor através da média das 10 determinações.

Friabilidade

O teste determina a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica e se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. A friabilidade é realizada no Friabilômetro (aparelho que consiste em um cilindro rotativo) que gira em torno de seu eixo a uma velocidade de 25 rotações por minuto (RPM). Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65g, utilizar 20 comprimidos. Para comprimidos com peso médio superior a 0,65g, utilizar 10 comprimidos [8].

A friabilidade foi realizada com um friabilômetro Ethik MOD300. O teste consistiu em pesar, com exatidão, 20 comprimidos e submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Os comprimidos foram pesados e introduzidos no aparelho. Ajustou-se a velocidade para 25 RPM e o tempo do aparelho para 4 minutos. Decorrido o prazo, removeu-se qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesou-se novamente. De acordo com a Farmacopéia Brasileira, nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido [8].

São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou superior a 1,5% do seu peso. Se o resultado for duvidoso ou se a perda for superior ao limite especificado, repetir o teste por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações. As diferenças entre os pesos iniciais e finais se origina pelo percentual de peso perdido [11].

Desintegração

O teste de desintegração possibilita verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado e tem o objetivo de submeter seis comprimidos a condições similares encontradas no organismo humano.

O teste foi realizado através do aparelho desintegrador Ethik MOD301 AC, que consiste de sistema de cestas e tubos, recipiente apropriado para o líquido de imersão e de termostatos para manter o líquido a 37°C. As amostras foram inseridas e submetidas a um sistema em movimento, ascendente e descendente, pretendendo produzir os mesmos efeitos sofridos pelo comprimido após ser ingerido e no trajeto boca, estômago e intestino. O limite de tempo ideal para a desintegração é de 30 minutos para comprimidos revestidos e 60 minutos para comprimidos não revestidos, avaliando total desintegração [11].

Os dados coletados após o estudo experimental, foram submetidos à inferência estatística (desvio padrão e coeficiente de variação) e organizados em tabelas através do programa Microsoft Excel® 2017. A análise estatística foi realizada utilizando o software Bioestat 5.3 aplicando ANOVA e o teste de Kruskal-Wallis. Com os resultados, foi possível descrever e discutir as variáveis do estudo acerca do controle de qualidade [12].

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As amostras foram submetidas aos ensaios e os resultados alcançados, comparados com as especificações da 6ª Edição da Farmacopeia Brasileira. De acordo com os resultados obtidos, observaram-se as análises de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração, e se as mesmas cumpriam especificações da literatura examinada.

A avaliação do peso médio está relacionada diretamente com peso das formas farmacêuticas, sendo assim, destaca-se a influência na concentração do princípio ativo em cada unidade. Com a realização deste teste é possível afirmar que o produto possui a dose terapêutica adequada, pois medicamentos com dosagens menores podem não produzir a ação terapêutica esperada e os medicamentos com dosagens maiores podem causar efeitos colaterais ou até mesmo ocasionar toxicidade ao paciente, gerando complicações sérias para seu estado de saúde.

Nos ensaios de qualidade realizados, os comprimidos G e S apresentaram resultados semelhantes, sendo que R apresentou menor peso médio (0,106g) e S apresentou o maior peso médio (0,119g), fato que pode indicar uma menor quantidade de excipientes por parte do medicamento R. Embora se tenha uma diferença significativa na distribuição dos pesos das unidades comparando R com G e R com S ($p < 0,0001$), todas as amostras utilizadas no ensaio foram aprovadas (tabela 1).

Os comprimidos R exibiram o valor menor em relação ao peso e também proporcionaram a maior precisão entre os números individuais, sendo observado no desvio padrão e apresentando um menor coeficiente de variação. Tais achados para a análise de peso médio nos comprimidos R de HTZ 25mg, estão de acordo com os de um trabalho semelhante [26].

Conforme a Farmacopeia Brasileira, comprimidos não revestidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg podem apresentar limite de variação de $\pm 7,5\%$. Desta forma, observa-se na Tabela 1 que todas as amostras estão dentro do especificado.

Assim, pode-se confirmar que os métodos de produção dos medicamentos obtiveram eficácia durante o preenchimento da matriz e regulação das punções superior e

inferior. E seus limites de variações permitem inferir que os procedimentos de pesagem, mistura e compressão dos pós estão sendo executados dentro da conformidade. A variação de massa deve ser mínima possível para que os padrões de qualidade sejam cumpridos e que a garantia da quantidade adequada de fármaco esteja presente na formulação. Caso este atributo de qualidade não esteja de acordo com o especificado, a eficácia terapêutica do medicamento pode ser comprometida,

Os limites de variações encontrados, indicam adequada tecnologia de processo em relação à pesagem dos pós, mistura e compressão. Ou seja, baixos valores no desvio padrão, sugerem boa conformidade na distribuição dos pós no processo de produção [13].

Os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza, são considerados oficiais dentro do contexto legal da farmacopeia. O teste de friabilidade é um importante parâmetro a ser avaliado para garantir a integridade da forma farmacêutica quando submetida a impactos mecânicos gerados pelo transporte e manuseio das embalagens por parte dos pacientes [14,15].

Após a sujeição dos comprimidos ao friabilômetro, os números foram demonstrados em porcentagem e apresentados na tabela 2. Pode-se observar que os comprimidos das três especialidades farmacêuticas obtiveram alta resistência a abrasão e estão dentro das especificações recomendadas, pois apresentaram perda de massa inferior a 1,5%. O grupo que apresentou uma maior perda de massa foi G, apresentando perda de 0,1% após a avaliação de friabilidade. Por sua vez R e S apresentaram, ambos, perda de 0,04% (tabela 2).

A dureza de um comprimido é uma característica física significativa, pois confirma a integridade desta forma farmacêutica, permitindo que ele suporte os procedimentos de

revestimento, drageamento, envelopamento, embalagem e transporte. Sua determinação é muito importante, pois está relacionada com a desintegração e conseqüentemente com a dissolução do fármaco [4].

Quanto maior for a dureza menor será a porosidade apresentada pelo comprimido, o que resultará na dificuldade de o líquido de dissolução penetrar na matriz. Com isso, torna-se mais lenta a liberação do princípio ativo para o meio [16].

Uma dureza inferior ao mínimo exigido, pode fazer com que os comprimidos se quebrem e liberem lascas facilmente, podendo influenciar na friabilidade, na uniformidade de doses unitárias e conseqüentemente nos ensaios de desintegração e dissolução, comprometendo sua eficácia [17].

Os limites de dureza se relacionam entre diâmetro e peso do comprimido e se referem à resistência mínima para ser retirado da embalagem. A farmacopeia brasileira propõe que ao ocasionar o rompimento dos comprimidos a força mínima seja de 30 N, que é o aceitável para o durômetro de mola espiral.

Os comprimidos do medicamento G apresentaram dureza inferior a 30 N dos medicamentos de R e S (tabela 3), o que também pode ter impactado nas diferenças entre os tempos de desintegração, uma vez que espera-se que quanto menor for a dureza de um comprimido, mais rapidamente este vai se desintegrar no organismo. Os valores de menor e maior dureza registrados foram de 18,0 N (G – amostra 4) e 35 N (R – amostras 4,5 e 7), respectivamente. De acordo com os valores individuais alcançados, todas as amostras de G apresentaram valores de dureza abaixo do recomendado pela literatura e estatisticamente diferentes em relação a R ($p < 0,0001$).

A amostra 1 de S, dentre as individuais, foi a única que apresentou dureza abaixo de 30N, porém a média dos resultados atende à especificação. Todas as amostras de R cumpriram o exigido pela literatura, com resultados semelhantes aos encontrados em outros trabalhos [4,12,26].

Um experimento realizado com a HTZ de 25mg, que embora todas as amostras de genéricos tenham sido aprovadas no teste de dureza, os similares foram reprovados e apresentaram diferenças significativas quando comparados aos medicamentos referência [12].

Esses fatos chamam atenção para o reforço no monitoramento constante na equivalência de produtos farmacêuticos, pois a terapêutica dos pacientes pode ser afetada por essas falhas. Um comprimido com dureza inferior pode lascar mais facilmente e com isso perder parte do seu princípio ativo, impactando diretamente na farmacoterapia.

O teste de desintegração objetiva avaliar o tempo que uma forma farmacêutica sólida consegue se desintegrar em pequenos fragmentos ou partículas finas. Porém, o mesmo não é capaz de determinar a quantidade de fármaco dissolvida no meio [18].

Geralmente, ensaios de desintegração são utilizados para correlacionar o comportamento de comprimidos ou cápsulas in vivo. Além disso, são realizados para verificar a importância potencial das variáveis da formulação e de processamento sobre as propriedades farmacológicas das fórmulas farmacêuticas sólidas, assim como avaliar a reprodutibilidade da qualidade das mesmas [19].

A desintegração é um procedimento que afeta na absorção, biodisponibilidade e ação terapêutica, portanto quando temos comprimidos que não se desintegram, por completo, podem ser eliminados na forma como foram ingeridos, impedidos de executar sua ação farmacológica [20].

Segundo a farmacopeia brasileira, o tempo máximo para a desintegração de comprimidos não revestidos é 30 minutos. As amostras se desintegraram completamente em tempo inferior a 30 minutos, sendo aprovadas conforme a especificação (Tabela 4). Pôde-se verificar que os genéricos apresentaram menor tempo de desintegração (1 minuto e 1 segundo) quando comparados ao medicamento de referência (1 minuto e 58 segundos), o que pode estar associado ao seu baixo valor de dureza, podendo comprometer a dissolução, bem como a absorção do medicamento. Já o medicamento similar, apresentou tempo de desintegração mais próximo ao medicamento de referência. A desintegração está relacionada com a desagregação da forma farmacêutica no organismo, assim os testes são realizados com o objetivo de determinar o tempo em que o comprimido se desfaz após ser ingerido via oral.

Estudos semelhantes, que realizaram ensaios análogos aos testes da Farmacopeia Brasileira em comprimidos de HTZ de 25mg, obtiveram resultados em que os medicamentos referência e genéricos foram aprovados em todos os ensaios realizados, exceto os similares que foram reprovados no teste de desintegração. Sugere-se que o ocorrido seja influência do uso dos insumos de qualidade duvidosa, uma vez que a amostra reprovada continha os mesmos excipientes de uma outra não reprovada, ambas do mesmo laboratório [4].

Os testes que veiculam a equivalência farmacêutica dos medicamentos são realizados com o lote empregado em seu registro, mas vários fatores da rotina prática e produção podem influenciar nos resultados obtidos. Problemas e divergências de equivalência farmacêutica entre lotes de medicamentos do mercado são observados em diversos estudos [21,22-24].

Neste sentido, estudos realizados em anos anteriores verificaram que problemas relacionados a dureza e desintegração já haviam acontecido com alguns produtos, indicando que o processo de fabricação deveria ser revisto, pois a qualidade e eficácia dos produtos poderiam estar comprometidas [4].

Para que esteja disponível na farmacopeia brasileira, a formulação de um

produto precisa passar por todos os critérios exigidos para o medicamento. Quando estes critérios são conformes, confirma-se a garantia de que o medicamento comercializado ou fornecido pelo governo, possuem suas características de maneira uniforme em cada lote formulado, portanto será utilizado com total segurança pela população [25].

Tabela 1: Análise de determinação de peso individual e médio para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico (G), e similar (S).

DP:

PESOS INDIVIDUAIS DAS AMOSTRAS (g)	R	G	S
1	0,110	0,119	0,121
2	0,109	0,116	0,120
3	0,109	0,106	0,118
4	0,108	0,108	0,122
5	0,101	0,113	0,122
6	0,106	0,117	0,117
7	0,106	0,116	0,115
8	0,104	0,116	0,122
9	0,106	0,116	0,120
10	0,104	0,118	0,121
11	0,107	0,120	0,116
12	0,108	0,122	0,114
13	0,106	0,120	0,120
14	0,104	0,119	0,121
15	0,106	0,120	0,122
16	0,105	0,118	0,120
17	0,106	0,120	0,120
18	0,106	0,120	0,121
19	0,106	0,118	0,119
20	0,105	0,117	0,120
Peso médio	0,106	0,117*	0,119*
± DP	± 0,002	± 0,004	± 0,002
CV (%)	1,96	3,42	1,98

desvio padrão; CV: coeficiente de variação (%). Diferença estatisticamente significativa quando comparado ao Medicamento Referência – R (* $p < 0,001$); Teste de Kruskal-Wallis; Fonte: Desenvolvida pelo autor (2019).

Tabela 2: Análise de friabilidade dos comprimidos de HTZ 25mg: R (Referência), G (Genérico) e S (Similar).

ANÁLISE DE FRIABILIDADE (g)	R	G	S
Antes	2,219	2,435	2,426
Depois	2,218	2,431	2,425
Perda (%)	0,04	0,1	0,04

Fonte: Desenvolvida pelo autor (2019).

Tabela 3: Análise de dureza dos comprimidos de HTZ 25mg: R (Referência), G (Genérico) e S (Similar).

DUREZAS INDIVIDUAIS (N)	R	G	S
1	30,5	24,5	29
2	31	25	30
3	33	25	30,5
4	35	18	30
5	35	22,5	31
6	34	25	31
7	35	27	30,5
8	31	28	31
9	33	27	31,5
10	35	28	31,5
Dureza média	33,2	25*	30,6
± DP	± 1,845	± 3,009	± 0,775
CV (%)	5,56	12,04	2,53

DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação (%). Diferença estatisticamente significativa quando comparado ao Medicamento Referência – R (* $p < 0,001$); Teste de Kruskal-Wallis; Fonte: Desenvolvida pelo autor (2019).

Tabela 4: Análise de desintegração dos comprimidos de HTZ 25mg: R (Referência), G (Genérico) e S (Similar).

ANÁLISE DE DESINTEGRAÇÃO	R	G	S
Tempo	1'58"	1'01"	1'40"

Fonte: Desenvolvida pelo autor (2019).

CONCLUSÃO

Conforme foi observado no presente estudo, os medicamentos referência e similar, atenderam às especificações da farmacopeia brasileira para todos os testes aplicados. Por outro lado, o medicamento genérico, cumpriu as especificações para os testes de peso médio, friabilidade e desintegração, no entanto, foi reprovada na análise de dureza. A reprovação pode ser devido a processos inadequados de

produção ou ao uso de matérias-primas de qualidade duvidosa.

Os estudos de controle de qualidade são importantes para verificar a qualidade dos produtos que a população está consumindo, uma vez que produtos falsificados e/ou de má qualidade podem afetar a saúde, assim como a eficácia do tratamento, comprometendo a vida das pessoas que dependem desses medicamentos.

Os testes de qualidade abordados na pesquisa possuem enorme relevância para os estudos de equivalência farmacêutica, de forma que visam aprovar os medicamentos similares e genéricos, dependendo do desempenho nos testes, considerando-os equivalentes, quando comparados aos de referência. A comparação entre propriedades físico-químicas de medicamentos de referência, genéricos e similares é importante para constatar que essas formas farmacêuticas apresentam as mesmas características. Diferenças significativas nessas características, podem impactar no tratamento farmacológico.

Portanto, se faz necessário ampliar a fiscalização no procedimento de fabricação e nos ensaios de controle de qualidade. Assim como destacar a importância de estudos e desenvolvimento de mais pesquisas nesta área, para que se obtenham maiores informações e melhorias na qualidade de medicamentos fornecidos nos estabelecimentos no país.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e desenho do estudo: N. D. B. G. participou da elaboração do desenho de pesquisa, apresentando a questão de partida e hipóteses.

Aquisição de dados: N. D. B. G. e C. Q. de L. C. atuaram na aquisição dos dados, por meio das práticas laboratoriais para a determinação do peso médio, avaliação da dureza e na análise de desintegração.

Análise e interpretação de dados: C. Q. de L. C. participou da análise dos dados, construção científica do manuscrito, redação do artigo e revisão do artigo.

Análises estatísticas: L. S. M. R. C. participou da análise dos dados e redação do artigo.

Fornecimento de reagentes / recursos: F. P. F. contribuiu com o acesso aos recursos

necessários para as atividades práticas na aquisição dos dados.

Elaboração do manuscrito: N. D. B. G. e C. Q. de L. C. participaram da elaboração e redação do projeto.

Revisão crítica do conteúdo intelectual: F. P. F.: Orientador e supervisor do projeto, orientou todas as etapas do trabalho e participou da revisão e redação do artigo.

Todos os autores participaram da construção científica do manuscrito, considerando as etapas de leitura e revisão.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade brasileira de cardiologia; VII diretrizes brasileiras de Hipertensão, volume 107 nº 3, 2016.
2. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacologia. 8°. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p.362 e 363.
3. Caixeta Neto AG, Gonçalves AC, Cardoso Filho GM. Perfil dos medicamentos anti-hipertensivos utilizados por pacientes atendidos em uma unidade básica de saúde de patrocínio-MG. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, MG, v. 11, p. 311-315, jan. 2014.
4. Messa RV, Farinelli, BCF, Menegati CF. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados-MS. Interbio. 2014; 8(1): 72-80.
5. De Lima BV, Vilela AF, Andrade CEO. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados as farmácias de Timóteo – MG. Farmácia & Ciência, v. 2, p. 01-09, ago./nov. 2011.

6. Biachin MD, Blatt CR, Soares AS, Kulkamp-Guerreiro IC. A avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde de uma cidade do sul do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 17, n. 2, Rio de Janeiro, fev. 2012.
7. Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 6a. ed. São Paulo: Altas. p. 27, 2017.
8. Farmacopeia brasileira; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, v.1 e v.2, 2019.
9. Domiciano SL, Farias SR, Jordão CO. Análise de qualidade de diferentes marcas de comprimidos de captopril. *Revista brasileira multidisciplinar*. 2014; 17(2): 107-115.
10. Simch FH. Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica. 2013.
11. Bueno NG, Pereira AV. Determinação espectrofotométrica de metildopa em ensaio de dissolução de comprimidos utilizando extrato de rabanete como fonte de peroxidase. *Química Nova*. 2015; 38: 1107-1111.
12. Correia LF, Gouvêa MM, Macedo EV, Peregrino CAF, Mourão SC. Avaliação da equivalência de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro. *Rev. Bras. Farm.* 2015; 96 (2):1266-1284.
13. Ferreira TF, Mourão ASR, Ribeiro LAL, Freitas MB. Estudo comparativo dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2013; 34 (1): 63-68
14. Peixoto MM, Júnior AFS, Santos CAA, Júnior EC. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Infarma* 2005; 16:13-14.
15. Gil ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2010.
16. Cazedey, ECL. Análise químico-farmacêutica e estudos de estabilidade e de dissolução de comprimidos de orbifloxacino. 2012. 283 f. Tese de Doutorado (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2012.
17. Órfão MK, Alves JO, Valladão AS, Bonfilio R, Andrighetti CR, Ribeiro EB, Valladão DMS. Controle de qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no município de Sinop-MT. *Scientific Eletronic Archives*, v.10, p.5, outubro 2017.
18. Mendonça CFV. Desenvolvimento e avaliação de revestimento aplicado a cápsulas de gelatina dura gastrorresistentes em escala magistral. 2010. 101f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Sorocaba. Sorocaba, SP. 2010.
19. Santos BW. Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais. 2014. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, DF. 2014
20. Lanna EG, Leão GR, Siqueira RA de, Soares A de F. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. *Revista Científica da Faminas*. 2013; 9(3): 12-22.
21. Rigobello C, Gasparetto AV, Diniz A, Rabito MF, Nery MMF. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. *Acta Scientiarum. Health Sci* 35 (1): 85-90, 2013.

22. Pugens AM, Donaduzzi CM, Melo EB. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *REF.* 5 (1): 32-45, 2008.
23. Linsbinski LM, Muis CR, Machado SRP. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Rev. Bras. Farm.* 89(3): 214-219, 2008.
24. Rodrigues PO, Stulzer HK, Cruz AP, Foppa T, Cardoso TM, Silva MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma.* 18 (5-6): 3-7, 2006
25. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: DF, 2010.
26. Ribeiro CC, Andrade GMM, Couto RO. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. *Infarma: Ciências Farmacêuticas*, Londrina, v.30, p.5-13, 2018.