



I SEGIQ

I SEMINÁRIO DE GESTÃO INTEGRADA EM QUALIDADE

AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE PROPRANOLOL 40mg DE COMERCIALIZAÇÃO NACIONAL E INTERNACIONAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Amanda F. SANTOS*, Nathália V. AMARAL¹; Renata C. B. ZANONI¹; Maria F. DOMINGOS¹; Leticia C. L. SOUZA¹; Andressa K. MATSUMOTO¹.

amanda.figueiredo0@uel.br*, akeiko@uel.br

¹Universidade Estadual de Londrina

Resumo

O presente trabalho tem como finalidade avaliar o controle de qualidade da bioequivalência do medicamento propranolol 40mg a partir de diversos estudos publicados. Para isso, foram utilizados estudos nacionais e internacionais publicados entre 2006 e 2024 nas línguas português, inglês e espanhol, utilizando as bases de dados PubMed e Google Scholar. Foram analisados os testes de peso médio, dureza, desintegração, friabilidade e dissolução. Nos critérios de desintegração e friabilidade, todos os artigos foram aprovados. No entanto, 75% dos artigos nacionais apresentaram algum teste de controle de qualidade alterado. Já em estudos internacionais mostraram menos inconformidades, evidenciando como variáveis a legislação e processo de fabricação influenciam os resultados finais. Isso destaca a complexidade do processo de equivalência farmacêutica do propranolol, indicando a necessidade de um controle rigoroso para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos genéricos e similares para a população, mostrando a necessidade de mais pesquisa sobre o tema.

Palavras-chave: Intercambialidade de Medicamentos, Medicamento Genérico, Medicamento de Referência, Controle de Qualidade.

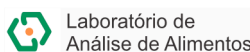
Introdução

O propranolol é um β -bloqueador adrenérgico amplamente utilizado para tratar angina, hipertensão, arritmias cardíacas, ansiedade, tremores e glaucoma (RITTER, 2020). Após a quebra da patente do medicamento de referência do propranolol, surgiram as formas genéricas e similares, o que levou à necessidade de estudos de bioequivalência.

A análise de controle de qualidade é essencial nos estudos de bioequivalência para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos genéricos em comparação com os de referência. Esses estudos são fundamentais para avaliar a equivalência terapêutica entre medicamentos, assegurando que não haja diferenças clínicas significativas (BORGES, 2005).

De acordo com a RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando são administrados em doses molares iguais, nas mesmas condições experimentais, e não apresentam diferenças significativas em relação à biodisponibilidade. A equivalência farmacêutica é avaliada, por meio de testes in vitro, comprovando que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, e atendem aos padrões rigorosos de controle de qualidade.

I Seminário de Gestão Integrada em Qualidade - 1 e 2 de agosto de 2024, UEL – Paraná



Com isso, surge a necessidade de avaliar os resultados de controle físico químico de medicamentos das várias apresentações de propranolol presentes no mercado e seu impacto na intercambialidade. Essa avaliação é essencial para assegurar à população a segurança, a eficácia e a consistência terapêutica do tratamento, garantindo que não ocorra variação terapêutica. Nesse contexto, o presente trabalho tem a finalidade de realizar uma revisão bibliográfica dos estudos já realizados sobre o controle de qualidade da bioequivalência do propranolol 40mg.

Material e Métodos

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, de artigos científicos que avaliam a equivalência terapêutica do fármaco Propranolol de 40mg. Foram selecionados estudos nacionais e internacionais publicados entre 2006 e 2024 nas línguas português, inglês e espanhol.

A busca da literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e Google Scholar, utilizando como estratégia de busca descritores da plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sendo eles: “Equivalência Terapêutica”, “Medicamento Genérico”, “Medicamento de Referência” e “Anti-Hipertensivos”. Os estudos foram analisados quanto aos resultados dos testes de friabilidade, dureza, desintegração, peso médio e dissolução dos produtos referência e genéricos.

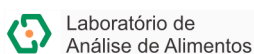
Resultado e Discussões

Na investigação de artigos científicos sobre a equivalência farmacêutica do propranolol, foram identificados 365 artigos publicados entre 2006 e 2024. No entanto, a maioria dos estudos encontrados não se alinhava ao tema central, focando em outros fármacos ou em combinações de propranolol com outros medicamentos. Após uma seleção criteriosa, 12 artigos foram considerados relevantes, dos quais 4 foram posteriormente excluídos por baixa pertinência ao tema.

Conforme a Farmacopeia Brasileira (2019), os comprimidos são considerados adequados nos testes de friabilidade se apresentarem uma perda de peso inferior a 1,5% e estiverem livres de danos visíveis. Todos os estudos analisados atenderam a esses critérios. Nos testes de dureza, que exigem um valor superior a 30N, os estudos de Buzzi (2024) e Lima, Bezerra e Arruda (2023) superaram esse limiar, embora houvesse discrepâncias entre medicamentos similares, genéricos e de referência. O estudo de Santos et al. (2020) indicou que, enquanto os medicamentos genéricos e de referência foram aprovados, o similar foi reprovado em parte das amostras.

Nos testes de desintegração, os comprimidos devem desintegrar-se em água a 37°C em até 30 minutos. Os trabalhos de Buzzi (2024), Santos et al. (2020) e Lima, Bezerra e Arruda (2023) demonstraram conformidade com esta norma, apesar das variações nos resultados entre os diferentes tipos de medicamentos.

A variação de peso, permitida até 7,5% para comprimidos entre 80 e 250 mg, foi analisada



nos estudos de Santos et al. (2020) e Buzzi (2024), cujas amostras foram aprovadas. No estudo de Lima, Bezerra e Arruda (2023), foi observada uma diferença entre medicamentos de referência e genéricos, atribuída à variação nos excipientes, mas dentro dos limites permitidos pela legislação.

O perfil de dissolução foi examinado por Rodrigues et al. (2006), que constatou que apenas uma das quatro apresentações de propranolol 40 mg era intercambiável com o medicamento de referência. No estudo de Santos et al. (2020), o medicamento de referência não foi aprovado, enquanto o similar e o genérico foram. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), 75% do princípio ativo deve ser dissolvido em até 30 minutos. As amostras do estudo de Buzzi (2024) cumpriram esse requisito.

Em âmbito internacional, os estudos de Poma (2022) na Bolívia e Abdul-Hasan et al. (2022) no Iraque revelaram bioequivalência satisfatória entre genéricos e medicamentos de referência, conforme a Farmacopeia dos Estados Unidos. Contudo, estudos como os de Plasencia et al. (2013) e Rodriguez-Saavedra et al. (2024) identificaram que os genéricos não eram intercambiáveis com os medicamentos de referência em termos de perfil de dissolução.

Dos artigos nacionais analisados, 75% indicaram que os fármacos comerciais apresentaram ao menos um teste de controle de qualidade alterado. Mesmo entre os testes satisfatórios, observou-se discrepância entre os resultados dos medicamentos de referência e dos genéricos, possivelmente devido ao uso de diferentes excipientes e processos de fabricação (Lima, Bezerra e Arruda, 2023). A maioria dos medicamentos genéricos apresentou alguma alteração, exceto no estudo de Santos et al. (2020), que encontrou diferenças nos testes de dureza dos similares e de dissolução no medicamento de referência. Nos estudos internacionais, 50% dos artigos mostraram inconformidades em relação à Farmacopeia Americana, sugerindo que os medicamentos disponíveis internacionalmente têm maior chance de serem intercambiáveis, possivelmente devido a um controle de qualidade mais rigoroso.

As variações nos resultados dos artigos podem impactar significativamente a bioequivalência entre medicamentos genéricos, similares e de referência, influenciando sua dissolução, absorção e disponibilidade no organismo. Essas variações podem comprometer a dose, integridade e estabilidade do comprimido, afetando a eficácia terapêutica. A não-equivalência dos genéricos é um problema legal, amparado pela Lei nº 9.787, que garante sua intercambiabilidade. Portanto, o controle de qualidade nos testes de bioequivalência é essencial para garantir a segurança e eficácia das formulações e sua intercambiabilidade.

Conclusões

A análise da equivalência farmacêutica do propranolol revelou a complexidade do tema devido à escassez de estudos específicos e à importância dos testes de qualidade para a segurança e



eficácia dos medicamentos. A revisão mostrou que, embora muitos medicamentos cumpram os critérios da Farmacopeia Brasileira (2019) para friabilidade e desintegração, há inconsistências nos testes de peso médio, dureza e dissolução. Estudos internacionais e nacionais indicaram variações nos resultados, impactando a bioequivalência e a eficácia terapêutica. Isso destaca a necessidade de aprimorar o controle de qualidade e aumentar as pesquisas sobre o tema para assegurar a confiança nos medicamentos genéricos e similares.

Referências

ABDUL-HASAN, M. J. et al. Quality evaluation of brands of propranolol HCl tablets available on Iraqi market. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, v. 14, n. 1, 2022.

BORGES, N. C. do C. Aplicação dos estudos de bioequivalência aos fármacos de ação cardiovascular. 2005. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/296901119.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os requisitos para a realização de estudos de bioequivalência. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 13 out. 2014.*

BUZZI, A.; VIVIA, R. Avaliação da qualidade de amostras comerciais em comprimidos de propranolol. In: *Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento*. 2024. p. 123-138.

FARMACOPEIA Brasileira. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

LIMA, A. S. et al. Ensaio físicos de qualidade de comprimidos genéricos e de referência de cloridrato de propranolol. *Revista Expressão Católica*, v. 15, n. 2, 2023.

PLASENCIA, J. et al. Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador. *Revista Farmaciencia*, v. 9, n. 4, 2013.

POMA, J. et al. Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro de tabletas de cloridrato de propranolol de 40 mg importados al país y comparada frente al producto innovador. 2022. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Mayor de San Andrés, La Paz, 2022.

RITTER, James M. Rang & Dale Farmacologia. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020. E-book. ISBN 9788595157255. Acesso em: 26 jul. 2024.

RODRIGUES, A. F. et al. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma: Ciências Farmacêuticas*, v. 18, n. 3, 2006.

RODRIGUEZ-SAAVEDRA, R. et al. Dissolution kinetics of propranolol hydrochloride 40 mg tablets under biowaiver conditions. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, v. 12, n. 1, 2024.

SANTOS, F. C. dos et al. Verificação da equivalência farmacêutica de comprimidos de referência, genéricos e similares de antihipertensivos distribuídos pela rede pública de saúde. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 6, n. 5, 2020.

