

Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar

Evaluation of the alprazolam tablets 0.5 mg: a comparative study over references medicines, generic and similars medicines

Recebido em: 03/05/2016

Aceito em: 22/06/2016

Aristides Avilo do NASCIMENTO;
Nayara Araújo CARDOSO; Glenda Azevedo RODRIGUES;
Thalles Yuri Loiola VASCONCELOS;
Francisca Valéria Bezerra Sampaio MARQUES;
Eloi Vasconcelos de LIMA; Josiane Lima MENDES
Instituto Superior de Teologia Aplicada - INTA. Rua Coronel Antonio Rodrigues Magalhães, 359, Sobral, Ceará. CEP 62050-100, Brasil.
E-mail: aristidesavilo@yahoo.com.br

ABSTRACT

About 20 % of the Brazilian population is affected by anxiety disorders are more prevalent among women aged between 34 and 59 years and alprazolam is the second most widely used anxiolytic to treat this pathology. As to the characteristics of tablets, these must have physical and chemical stabilities, disintegrate at the expected time, be little crumbly, also smooth and shiny surface. The aim of this work was to evaluate the quality of alprazolam 0.5 mg tablets, making the comparison between reference, generic and similar medicines commercially available, as regards the visual aspect and the average weight tests, hardness and friability. For the assay, 270 uncoated tablets of 0.5 mg alprazolam were used, from three different laboratories. Among them, 90 were from Reference category medicines (Group A), 90 were Generic medicines (group B) and 90, Similar medicines (group C). Each group was composed of three subgroups corresponding to different batches, and each subgroup contained 30 tablets of the same lot. The assay was done in triplicate. Thus, the group A was composed of lots A1, A2, and A3; Group B consisted of the lots B1, B2 and B3 and the group C consisted of lots C1, C2, and C3. All lots were approved in the assays average weight and friability. However, considering package, the group C presented the number of the lot and expiration date illegible; and in the hardness test, two tablets of C1 lot showed hardness below of the specifications described by the Brazilian Pharmacopeia 5th Edition.

Keywords: alprazolam, tablets, quality control

RESUMO

Cerca de 20 % da população brasileira é afetada por transtornos de ansiedade, sendo mais prevalente entre mulheres, com idade entre 34 e 59 anos e o alprazolam é o segundo ansiolítico mais utilizado para tratar essa patologia. Quanto às características dos comprimidos, estes devem possuir estabilidades física e química, desintegrar-se no tempo esperado, ser pouco friáveis, além de apresentar superfície lisa e brilhante. O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg, efetuando a comparação entre medicamentos de referência, genérico e similar disponíveis comercialmente, quanto ao aspecto visual e aos ensaios de peso médio, dureza e friabilidade. Foram utilizados 270 comprimidos não revestidos de alprazolam 0,5 mg, provenientes de três laboratórios diferentes, sendo que 90 destes eram comprimidos de referência (grupo A), 90 genéricos (grupo B) e 90 similares (grupo C). Cada grupo era integrado por três subgrupos, de lotes diferentes, e cada subgrupo continha 30 comprimidos do mesmo lote, sendo em triplicata os ensaios. Assim, o grupo A foi constituído pelos lotes A1, A2 e A3; o grupo B foi integrado pelos lotes B1, B2 e B3 e o grupo C foi composto pelos lotes C1, C2 e C3. Todos os lotes foram aprovados nos testes de peso médio e friabilidade. Entretanto, na análise do aspecto visual, os medicamentos do grupo C apresentaram lote e data de validade ilegíveis e no teste de dureza, dois comprimidos do lote C1 apresentaram dureza abaixo das especificações descritas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

Palavras-chave: alprazolam, comprimidos, controle da qualidade

INTRODUÇÃO

O ritmo de vida da sociedade capitalista contemporânea tem motivado os indivíduos a serem cada vez mais consumistas e competitivos. Viver ansiosamente passou a ser considerada uma condição do homem moderno, todavia, esta inquietação passa a ser objeto de preocupação quando o ser humano a coloca não a serviço de sua sobrevivência, mas a serviço de sua existência (1-3).

Os transtornos mentais causam elevado impacto em termos de morbidade, perda na funcionalidade e diminuição da qualidade de vida dos indivíduos. Em nível mundial, cerca de 30 % das causas de incapacidade estão relacionadas a estes tipos de transtorno, sendo a ansiedade a desordem mental mais frequente apresentando taxa de acometimento entre 25 e 30 % da população mundial (4-6).

A ansiedade é um mecanismo fisiológico do organismo frente a situações habituais de estresse. Porém, quando este mecanismo é constante e inapropriado, a ansiedade torna-se patológica. Este transtorno inclui respostas comportamentais, cognitivas e fisiológicas, sendo que as manifestações físicas variam de indivíduo para indivíduo, mas, em geral, se expressam como taquicardia, sudorese, dores, tremores, entre outros (7, 8).

No Brasil, cerca de 20 % da população são afetados por transtornos de ansiedade. Por consequência, os ansiolíticos clonazepam e alprazolam foram as substâncias controladas mais consumidas pelos brasileiros no ano de 2013, com cerca de 2,5 milhões de unidades vendidas, o que representa um custo médio de R\$ 1.192.000,00 reais. O alprazolam é um benzodiazepínico usado para tratar diferentes tipos de ansiedade. Este medicamento apresenta eficácia semelhante aos demais benzodiazepínicos, entretanto, a limitação de seu uso deve-se à propensão de desenvolvimento de tolerância e dependência do fármaco (9-12).

O alprazolam é um benzodiazepínico de ação intermediária, largamente utilizado no tratamento de ansiedades moderadas e severas, também usado como sedativo, hipnótico, anticonvulsivante e relaxante muscular. A dose usual para tratamento inicial da ansiedade em adultos é de 0,25 a 0,5 mg ao dia (11). É bem absorvido quando administrado por via oral, assim, o pico de concentração plasmática se apresenta cerca de uma hora após a sua administração e seu tempo de meia vida é de 12 a 15 horas. O alprazolam e seus metabólitos são excretados principalmente pela urina (13-15).

Dentre as etapas do controle da qualidade de comprimidos, a avaliação das propriedades físicas e

químicas é uma das mais importantes, uma vez que essas podem assegurar a disponibilidade, no mercado, de medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, durante todo o prazo de validade (16). Para isso, durante e após a fabricação dos comprimidos, são realizados testes físicos destrutivos (dureza, friabilidade, desintegração e dissolução); e testes não destrutivos (peso médio, espessura e aspecto visual). Esses testes fazem parte de um conjunto de ensaios que irão fornecer as bases técnicas e científicas para sugerir a intercambialidade entre o medicamento de referência e o genérico (17-19).

Os ensaios de resistência mecânica, como os testes de dureza e friabilidade, se constituem como elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos, visto que estes conseguem demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção (20). O teste de dureza consiste na aplicação de uma carga ao comprimido e na determinação da força necessária para quebrá-lo. Dessa forma, este teste viabiliza a determinação da resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo que esta propriedade é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade (20, 21). O teste de friabilidade tem por objetivo minimizar as consequências das forças as quais os comprimidos são submetidos durante seu armazenamento e transporte, seja na produção e/ou administração. Um comprimido friável é aquele que tende a apresentar erosão mecânica durante sua manipulação. Outra aplicação deste teste é a detecção de *capping*, que consiste no desprendimento de pequenos fragmentos e partículas da superfície de comprimidos, processo que pode ocorrer em consequência das colisões entre comprimidos durante o processo de fabricação (20, 21).

A verificação do peso médio dos comprimidos é outro ensaio relevante, uma vez que a concentração do princípio ativo exerce influência direta sobre o peso. Assim, por exemplo, um comprimido com menor dosagem e menor peso não produzirá o efeito terapêutico esperado ao passo que um com maior dosagem pode ocasionar o aparecimento de eventos adversos (22). Além da verificação do peso médio, o aspecto visual dos comprimidos é outra propriedade importante a ser analisada, pois a partir desta avalia-se a aparência propriamente dita do comprimido, bem como as características de superfície lisa e brilhante, uniformidade de coloração, presença de comprimidos quebrados ou trincados, entre outras (23, 24).

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg, por meio de ensaios destrutivos (dureza e friabilidade) e não-des-

trutivos (peso médio e aspecto visual), efetuando a comparação entre os medicamentos de referência, genérico e similar disponíveis comercialmente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o presente estudo, foram utilizados 270 comprimidos não revestidos de alprazolam 0,5 mg, adquiridos em farmácias comerciais da cidade de Sobral, Ceará. As amostras foram divididas em grupos e identificadas como: A (medicamentos de referência); B (medicamentos genéricos) e C (medicamentos similares). Cada grupo continha 90 comprimidos divididos em três subgrupos de lotes diferentes, e cada subgrupo continha 30 comprimidos do mesmo lote. Dessa forma, o grupo A era constituído pelos lotes A1 (validade: 02/2018), A2 (validade: 11/2017) e A3 (validade: 12/2017); o grupo B era integrado pelos lotes B1 (validade: 04/2017), B2 (validade: 05/2017) e B3 (validade: 05/2017) e o grupo C era composto pelos lotes C1 (validade: 11/2016), C2 (validade: 11/2016) e C3 (validade: 11/2016). Os ensaios foram realizados em triplicata e a análise de inferência estatística (desvio padrão e coeficiente de variação) foi realizada através do programa Microsoft Office Excel® 2010. Os nomes comerciais e os lotes dos medicamentos obtidos foram omitidos por motivos éticos. As amostras de cada grupo foram submetidas à análise do aspecto visual, determinação do peso individual e médio, testes de dureza e friabilidade e todos os ensaios seguiram as especificações da 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira (20).

Análise do aspecto visual: as características visuais de cada comprimido foram verificadas quanto à coloração, forma, presença de unidades quebradas ou rachadas, comprimidos ausentes, legibilidade do lote e data de validade presente na embalagem.

Determinação do peso individual e médio: esse ensaio foi realizado mediante a pesagem individual de 20 comprimidos de cada lote, em uma balança analítica da marca Shimadzu, modelo AUY220. Para a determinação do peso médio efetuou-se a razão entre os pesos obtidos dos vinte comprimidos e a quantidade de comprimidos (20).

Teste de Dureza: o equipamento utilizado para este ensaio foi o durômetro da marca Ethik Technology, modelo 298-DGP versão II. A força usada para quebrar o comprimido foi medida em newtons (N) e o aparelho foi calibrado com precisão de 1 N, indicada no leitor do equipamento. Seguindo as especificações da Farma-

copeia Brasileira 5ª ed., o teste foi realizado utilizando 10 comprimidos de cada lote, os quais foram testados individualmente e obedecendo a mesma orientação (20).

Teste de Friabilidade: a Farmacopeia Brasileira 5ª ed. preconiza para o ensaio de friabilidade a utilização de 20 comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, e 10 comprimidos para aqueles com peso médio superior a 0,65 g. Para este teste utilizou-se o friabilômetro da marca Ethik Technology, modelo 300-2 versão II. Foram pesados, com exatidão, 20 comprimidos de cada lote, e estes foram submetidos à ação do aparelho durante quatro minutos a 25 rotações por minuto (rpm). Após a remoção de qualquer resíduo de pó dos comprimidos, estes foram pesados novamente e a partir dos valores de peso inicial e peso final foi calculada a friabilidade, a qual é expressa em função da porcentagem de pó perdido (20).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação do aspecto visual dos comprimidos de alprazolam 0,5 mg, em todos os lotes dos grupos A, B e C foi constatado que os comprimidos apresentaram formato oblongo e ausência de comprimidos quebrados ou trincados. Os lotes se diferenciavam pela coloração: Lotes A – coloração rósea; Lotes B – coloração esbranquiçada e Lotes C – coloração alaranjada. Somente os comprimidos do Lote C (C1, C2 e C3) não apresentaram legibilidade do lote e validade na embalagem.

Os comprimidos devem apresentar superfície íntegra, homogênea, com coloração característica, lisa e brilhante, sendo destituídos de defeitos como falhas, fissuras e contaminação (16). A partir da análise do aspecto visual dos comprimidos de alprazolam 0,5 mg dos grupos A, B e C, foi verificado que todas as amostras apresentaram características adequadas de coloração, ausência de falhas e fissuras e superfície íntegra e homogênea.

A ausência da impressão de informações importantes, como o lote e a validade na embalagem do produto, pode acarretar consequências para o usuário do medicamento, para o farmacêutico e funcionários da farmácia, por exemplo, na administração de um medicamento vencido.

A forma farmacêutica de alprazolam 0,5 mg avaliada neste estudo trata-se de comprimidos não-revestidos e estes apresentaram peso médio geral de 129 mg e no teste de avaliação de peso individual e médio desses comprimidos, o maior coeficiente de variação verificado foi no lote C2, 1,65 %. (Tabela 1).

Tabela 1: Valores de peso individual e médio (em g), das amostras de comprimidos de alprazolam 0,5 mg A (Referência), B (Genérico) e C (Similar).

Amostra	Pesos individuais dos comprimidos								
	Lote A1	Lote A2	Lote A3	Lote B1	Lote B2	Lote B3	Lote C1	Lote C2	Lote C3
1	0,128	0,128	0,128	0,131	0,129	0,130	0,128	0,135	0,129
2	0,130	0,128	0,130	0,132	0,130	0,130	0,130	0,133	0,130
3	0,129	0,128	0,129	0,132	0,129	0,132	0,128	0,132	0,131
4	0,129	0,130	0,129	0,133	0,131	0,132	0,132	0,129	0,130
5	0,129	0,129	0,129	0,129	0,131	0,131	0,131	0,132	0,129
6	0,130	0,128	0,128	0,132	0,131	0,132	0,131	0,128	0,130
7	0,130	0,129	0,129	0,129	0,129	0,130	0,131	0,135	0,131
8	0,131	0,128	0,130	0,130	0,131	0,131	0,130	0,130	0,130
9	0,128	0,129	0,129	0,132	0,130	0,132	0,128	0,127	0,131
10	0,129	0,129	0,131	0,131	0,128	0,132	0,131	0,129	0,128
11	0,130	0,129	0,130	0,134	0,131	0,129	0,129	0,131	0,131
12	0,130	0,129	0,129	0,133	0,129	0,133	0,133	0,131	0,130
13	0,129	0,128	0,129	0,132	0,130	0,132	0,132	0,131	0,128
14	0,129	0,130	0,129	0,132	0,130	0,133	0,127	0,130	0,130
15	0,130	0,130	0,130	0,132	0,130	0,134	0,127	0,132	0,129
16	0,130	0,129	0,129	0,132	0,129	0,130	0,132	0,130	0,129
17	0,130	0,129	0,129	0,132	0,129	0,131	0,128	0,129	0,134
18	0,129	0,128	0,129	0,132	0,129	0,128	0,130	0,129	0,132
19	0,130	0,129	0,128	0,132	0,129	0,130	0,128	0,131	0,129
20	0,130	0,128	0,129	0,130	0,131	0,129	0,129	0,128	0,131
Peso Médio ± DP	0,129 ± 0,0007	0,128 ± 0,0007	0,129 ± 0,0007	0,131 ± 0,0012	0,129 ± 0,0009	0,131 ± 0,0015	0,129 ± 0,0018	0,130 ± 0,0021	0,130 ± 0,0014
CV (%)	0,58	0,55	0,57	0,96	0,73	1,17	1,41	1,65	1,08

Segundo as especificações da Farmacopéia Brasileira 5ª ed. o limite de variação de peso permitido para comprimidos com peso médio individual de 80 mg a 250 mg é de $\pm 7,5\%$ (20). Isso implica que todas as amostras encontraram-se dentro do limite estabelecido.

O ensaio de peso médio permite a análise da existência de homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Os comprimidos que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativos diferentes do especificado do compêndio oficial nacional (25). Os valores de peso médio encontrados neste trabalho sugerem que o processo de fabricação, neste quesito, encontra-se adequado, supondo assim, que houve um correto preenchimento da matriz e regulagem das punções superior e inferior durante o processo de fabricação dos comprimidos de todos os grupos (26). Os limites de variações encontrados também indicam adequada tecnologia de processo em relação à pesagem dos pós, mistura e compressão (27).

Os resultados obtidos após a submissão dos comprimidos de alprazolam 0,5 mg ao ensaio de dureza estão dispostos na Tabela 02. A Farmacopéia Brasileira 5ª ed. preconiza que a força mínima aceitável para que ocorra o rompimento dos comprimidos no teste de dureza é de 30 N (20). Apenas dois comprimidos do lote C1 (amostras 7 e 9) apresentaram valores de dureza inferiores àqueles estabelecidos.

A friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (25). Segundo as recomendações da Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (20), são considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5 % do seu peso ou quando na monografia da substância constar um valor diferente, assim, para o alprazolam a perda deve ser menor que ou igual a 1,5 %. Após a submissão dos comprimidos de alprazolam 0,5 mg ao friabilômetro, os valores calculados para a friabilidade foram expressos em porcentagem e apresentados

na Tabela 03, na qual é possível observar que os grupos A, B e C atenderam as especificações farmacopeicas, pois a maior friabilidade calculada foi de 0,31 %.

A dureza é uma característica física muito significativa para comprimidos, pois garante a integridade desta forma farmacêutica, permitindo que os comprimidos

suportem choques mecânicos decorrentes dos processos de produção, armazenamento, transporte e manuseio pelo paciente (27, 28). A determinação deste parâmetro é imprescindível, uma vez que está relacionado com a desintegração e, conseqüentemente, com a dissolução do princípio ativo no organismo (29).

Tabela 02: Valores de dureza individual e média, (N), das amostras de comprimidos de alprazolam 0,5 mg A (Referência), B (Genérico) e C (Similar).

Amostra	Dureza individual dos comprimidos								
	Lote A1	Lote A2	Lote A3	Lote B1	Lote B2	Lote B3	Lote C1	Lote C2	Lote C3
1	44	53,5	57,5	75,5	54	80	35,5	34	40,5
2	42	54,5	56	88	73	74	35	32	34,5
3	39	50	63	74	98	73,5	34,5	40	40
4	40	52,5	49,5	58,5	55	96,5	32,5	36	37,5
5	42	46,5	56	80	75,5	62,5	33	34,5	33,5
6	40	46,5	56	62,5	58,5	95	35	36	35
7	44	54,5	60	70	80,5	85,5	28	36	36,5
8	38,5	50,5	56,5	85	72,5	88,5	40	39	35,5
9	39,5	50	55,5	69	63	96,5	28	30,5	38
10	39	46,5	54,5	63,5	80,5	80	34	37	35,5
Dureza Média ± DP	40,8 ± 2,05	50,5 ± 3,22	56,4 ± 3,49	72,6 ± 9,77	71,0 ± 13,74	83,2 ± 11,32	33,5 ± 3,55	35,5 ± 2,90	36,6± 2,32
CV (%)	5,04	6,38	6,19	13,45	19,35	13,61	10,59	8,18	6,33

A presença de altos valores de coeficiente de variação da dureza de todos os grupos deste estudo, os quais variaram de 5,04 % a 19,35 %, podem indicar ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina compressora. Este episódio pode acarretar em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com conseqüentes variações da biodisponibilidade entre as unidades. Diante disso, torna-se necessária a calibração e qualificação periódicas das máquinas compressoras. Mesmo com estes resultados, considerase sua aceitabilidade, já que a literatura oficial não traz padrões máximos para o teste de dureza (29, 30).

A avaliação da friabilidade é um parâmetro de grande importância para a verificação da constância dos comprimidos quanto à perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e até mesmo o manuseio pelo paciente (31). A alta friabilidade pode acarretar em alterações no aspecto visual e no peso médio dos comprimidos e, conseqüentemente, provocar perda da dosagem correta em cada comprimi-

do, comprometendo a continuidade do tratamento medicamentoso e a eficácia terapêutica do medicamento (30).

Ashnagar e cols (2007) também realizaram um estudo comparativo com comprimidos de alprazolam 0,5 mg de quatro laboratórios diferentes (32). Os autores verificaram os parâmetros de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração. Para o ensaio de peso médio, os autores obtiveram os valores de 0,130 g para as amostras testadas dos quatro laboratórios. No ensaio de dureza, os valores de menor e maior dureza registrados foram de 15 N e 102,5 N, respectivamente. Já no teste de friabilidade, duas amostras não tiveram perda de pó, uma amostra apresentou friabilidade de 0,15 % e a outra amostra 0,38 %. Logo, mediante a análise dos resultados anteriormente expostos pelo presente estudo e levando em consideração os valores obtidos por Ashnagar e seus cols. (2007) (32) é possível afirmar que estes são semelhantes para os ensaios supracitados.

Outro estudo comparativo das propriedades físicas (peso médio, dureza, friabilidade e diâmetro) de comprimidos de alprazolam 0,5 mg provenientes de três laboratórios diferentes foi realizado por Naveed e Qamar

(2014) (33). Esse também apresentou resultados semelhantes ao desta pesquisa, uma vez que foram verificados resultados heterogêneos nas comparações entre os comprimidos dos três laboratórios. Os autores desse estudo também dividiram os medicamentos em grupos de acordo com os laboratórios, os quais foram identificados como Laboratórios A, B e C, e obtiveram resultados de peso médio de 0,179 g, dureza de 67,8 N e friabilidade de 0,61 % para os comprimidos de alprazolam do Laboratório A; peso médio de 0,200 g, dureza de 22,8 N e friabilidade de 0,09 % para os comprimidos de alprazolam do Laboratório B e peso médio de 0,156 g, dureza de 128,5 N e friabilidade de 0,12 % para os comprimidos de alprazolam do Laboratório C.

O medicamento de referência é o produto inovador, que possui registro no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercialização no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram atestadas cientificamente junto à Estância Federal competente, na ocasião de seu registro (34). O medicamento genérico é uma reprodução de um produto de referência, sendo, portanto, com este intercambiável, pois passa por testes de biodisponibilidade e bioequivalência (35). O medicamento similar é aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma concentração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica, do medicamento de referência, podendo diferir somente em características relacionadas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, excipientes, devendo ser identificado por nome comercial ou marca. Tais medicamentos, desde 2014, devem apresentar conformidade em testes de biodisponibilidade e bioequivalência para que ocorra seu registro (35).

Quanto às análises realizadas, as amostras dos medicamentos de referência e genéricos analisadas neste estudo atenderam aos critérios de qualidade e às especificações determinadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (20). Mesmo o medicamento genérico sendo uma reprodução do medicamento de referência, os resultados para os ensaios reproduzidos nesta pesquisa apresenta-

ram diferenças significativas, principalmente quanto ao ensaio de dureza, porém mesmo com estas discrepâncias, os comprimidos de alprazolam 0,5 mg de ambos os grupos (A e B) se enquadraram nos valores de referência farmacopeicos. Diferentemente, os comprimidos de alprazolam 0,5 mg do grupo C exibiram desvios de qualidades em dois dos quatro parâmetros verificados, que foram o aspecto visual e ensaio de dureza.

CONCLUSÃO

A garantia da qualidade dos medicamentos na Indústria Farmacêutica desempenha papel importante na eficácia e segurança dos produtos a serem comercializados. A realização de ensaios físico-químicos de medicamentos comprova a integridade e eficácia terapêutica, assegurando, assim, a aceitabilidade e a confiança pelo paciente, o que é de extrema relevância para a saúde pública.

Ao se avaliar os resultados obtidos neste trabalho, pode-se afirmar que os medicamentos de referência e os genéricos (grupos A e B) atenderam aos conceitos de qualidade e às especificações determinadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Diferentemente, os comprimidos similares (Grupo C) de alprazolam 0,5 mg exibiram desvios de qualidades em dois dos quatro parâmetros verificados. Tais resultados sugerem um maior rigor na fiscalização tanto do processo de fabricação quanto nos ensaios de controle de qualidade desses medicamentos, a fim de que não se tenha prejuízos com a intercambiabilidade destes.

É válido ressaltar a importância do seguimento deste estudo e o desenvolvimento de pesquisas nesta área, a fim de se obter dados complementares acerca da qualidade dos medicamentos comercializados no país.

AGRADECIMENTOS

À Farmácia Escola das Faculdades INTA, pelo apoio e incentivo à pesquisa

REFERÊNCIAS

1. Cúria M. Ansiedade: o mal do século XXI. 2009. Disponível em: <http://www.dda-deficitdeatencao.com.br/midia/ansiedade-mal-seculo-21.html>.
2. Cury A. Ansiedade: como enfrentar o mal do século. 1ª ed. São Paulo: Saraiva. 2013.
3. Ballone JG. Ansiedade: desde um mecanismo de sobrevivência da espécie, até a patologia franca. 2015. [acesso em 2016 jan 10]. Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br/site/?area=NO/LerNoticia&idNoticia=45>.
4. Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, Wang P, Wells KB, Zaslavsky AM. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *New Eng. J. Med.* 2005;352(24):2515-23.
5. Lima AFBS, Fleck MPA. Qualidade de vida e depressão: uma revisão de literatura. *Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul.* 2009;31(3):1-12. DOI: 10.1590/S0101-81082009000400002.

6. Newby JM, McKinnon A, Kuyken W, Gilbody S, Dalgleish T. Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. *Clin. Psychol. Rev.* 2015;40(10):91-110. DOI 10.1016/j.cpr.2015.06.002.
7. Amaral AAG. Considerações sobre os transtornos ansiosos na infância em uma visão comportamental. [Monografia]. Brasília: Instituto Brasiliense de Análise do Comportamento. 2011.
8. Prata FPM. Tratamento da ansiedade. [Dissertação]. Porto: Faculdade Ciência da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. 2012.
9. Andrade LH, et al. Mental Disorders in Megacities: findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *Plos One.* 2012;7(2):e31879. DOI: 10.1371/journal.pone.0031879.
10. Prógenéricos. Ranking dos medicamentos mais prescritos entre fevereiro de 2013 a fevereiro de 2014. 2014. [acesso em 2016 jan 05]. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/index.php/noticias/5413-genericos-sao-65.html>.
11. Barros E. Medicamentos de A a Z. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2014.
12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Transtornos de Ansiedade. 10ª ed. Brasília (DF); 2013.
13. Yasui N, Kondo T, Furukori H, Kaneko S, Ohkubo T, Uno T, Osanai T, Sugawara K, Otani K. Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology (Berlin).* 2000;150(2):185-90.
14. Rang HP, Dale MM. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. In: Rang & Dale: farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011. p.531-9.
15. Sarwar G, Das A, Kibria MG, Karmakar P, Sattar MM. In vitro quality analysis of different brands of alprazolam tablet available in Bangladesh. *Bangladesh J.* 2013;16(2):185-8. DOI: 10.3329/bpj.v16i2.22302.
16. Peixoto MM, Santos Júnior AF, Santos CAA, Caitité Júnior E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Infarma.* 2005;16(14):69-73.
17. Ansel HC, Popovich NG, Allen LV. Comprimidos. In: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Porto Alegre: Artmed. 2007. p.248-82.
18. Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma.* 2004;16(9):51-6.
19. Araújo LU, Albuquerque KT, Kato KC, Silveira GS, Maciel NR, Spósito PA, Barcellos NMS, Souza J, Bueno M, Storpirtis S. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama e legislação. *Rev. Panam. Salud Pública.* 2010;28(6):480-92. DOI: 10.1590/S1020-49892010001200010.
20. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Brasília (DF); 2010.
21. Alderborn G. Comprimidos e compressão. In: Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed. 2005. p.402-43.
22. Simch FH. Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica. [Monografia]. Palotina: Universidade Federal do Paraná. 2013.
23. Santos DPG. Obtenção e caracterização de comprimidos de captopril 50mg via compressão direta. [Monografia]. Campina Grande: Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba. 2012.
24. Bianchin MD, Blatt CR, Soares AS, Kulkamp-Guerreiro IC. 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.* 2012;17(2):491-8. DOI: 10.1590/S1413-81232012000200022
25. Buzzi V, Rosseto K, Zétola M, Pezzini BR, Bazzo GC. Avaliação da qualidade de comprimidos de atenolol: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar.* 2006;10(3):119-22.
26. Moisés RP. Tecnologia de produção de comprimidos. *Fármacos & Medicamentos.* 2006;7(38):38-46.
27. Ferreira AAA, Prates EC, Fernandes JPS, Ferrarini M. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade de dose. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2011;32(1):47-53.
28. Cleto MP. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50mg comercializados no Brasil. [Monografia]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista. 2012.
29. Messa RV, Farinelli BCF, Menegati CFM. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourado – MS. *Interbio.* 2014;8(1):72-78.
30. Ribeiro PRS. Controle de qualidade de medicamentos anti-hipertensivos similares comercializados em farmácias de Imperatriz, MA, Brasil. *Cad. Pesq.* 2012;19(1):64-73.
31. Allen Júnior LV. Formas farmacêuticas: manipulação e fabricação. In: Introdução à farmácia de Remington. Porto Alegre: Artmed. 2015. p. 301-338.
32. Ashnagar A, Kouchak M, Soltani M, Salimi A. In vitro evaluation of some different brands of alprazolam tablets. *J. Chem.* 2007;4(4):563-573. DOI: 10.1155/2007/835754.
33. Naveed S, Qamar F. Comparative study of different brands of alprazolam. *Global J. Med. Res.* 2014;14(3):24-28.
34. CRF-PR. Conselho Regional de Farmácia do Paraná. Medicamentos de referência, genéricos e similares: você sabe a diferença? 2012. [acesso em 2016 jan 14]. Disponível em: <http://www.crf-pr.org.br/site/noticia/visualizar/id/3316/Medicamentos--de-Referencia-Genericos-e-Similares-Voce-sabe-a-diferenca>.
35. Centro de Estudos do Medicamento da Universidade Federal de Minas Gerais. Medicamento de referência genérico e similar e a RDC nº58/2014. 2014. [acesso em 2016 jan 16]. Disponível em: <https://cemedmg.wordpress.com/2014/10/30/medicamento-de-referencia-generico-similar-e-a-rdc-no582014/>.