

# ANÁLISE DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA DISTRIBUÍDOS NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE

*Data de submissão: 28/04/2023*

*Data de aceite: 02/06/2023*

### **Carlos Alberto André**

Curso de Farmácia  
Universidade São Francisco, Campinas,  
São Paulo

### **Joelson Merith**

Curso de Farmácia  
Universidade São Francisco, Campinas,  
São Paulo

### **Lucas de Souza Detoni**

Curso de Farmácia  
Universidade São Francisco, Campinas,  
São Paulo

### **Iara Lúcia Tescarollo**

Doutora em Fármaco e Medicamentos –  
Produção e Controle Farmacêuticos  
Curso de Farmácia  
Universidade São Francisco, Campinas,  
São Paulo  
Grupo de Pesquisa em Meio Ambiente e  
Sustentabilidade – GPMAS  
<http://lattes.cnpq.br/7236475214443844>  
<https://orcid.org/0000-0002-8110-8771>

principais ensaios oficiais aplicados em comprimidos, destacam-se a avaliação do peso médio, dureza, friabilidade; tempo de desintegração, dissolução, teor e uniformidade de doses unitárias. O objetivo do presente trabalho consistiu em realizar o controle de qualidade de comprimidos de cloridrato de amitriptilina, classificado como produto similar, distribuído gratuitamente em rede pública de um município do Estado de São Paulo, Brasil. Os comprimidos avaliados permaneceram dentro dos critérios farmacopeicos estabelecidos para o produto. Com relação ao teste de uniformidade de doses unitárias os resultados permaneceram dentro dos limites estabelecidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Amitriptilina; controle de qualidade; saúde pública.

### QUALITY ANALYSIS OF AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE TABLETS DISTRIBUTED IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM

**ABSTRACT:** Quality control consists of a set of operations that allow checking whether the product complies with the specifications established for it. Among the main official tests applied to tablets, the

**RESUMO:** O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações que permitem verificar se o produto está em conformidade com as especificações estabelecidas para o mesmo. Entre os

evaluation of average weight, hardness, friability, disintegration time, dissolution, content and uniformity of unit doses. The objective of the present study was to carry out the quality control of amitriptyline hydrochloride tablets, classified as a similar product, distributed free of charge in a public network in a city in the State of São Paulo, Brazil. The evaluated tablets remained within the pharmacopoeial criteria established for the product. Regarding the unit dose uniformity test, the results remained within the established limits.

**KEYWORDS:** Amitriptyline; quality control; public health

## 1 | INTRODUÇÃO

Segundo a Resolução RDC nº 658 (BRASIL, 2022a) que dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos, as especialidades farmacêuticas devem atender aos atributos de segurança, qualidade e eficácia, logo, o controle de qualidade dos produtos disponíveis no mercado ou distribuídos na rede pública, torna-se relevante. Especialidades farmacêuticas podem ser definidas como medicamentos industrializados, produzidos em escala, registrados no Ministério da Saúde de acordo com as exigências vigentes.

No mercado nacional, especialidades farmacêuticas contendo cloridrato de amitriptilina são classificadas como medicamentos de referência, genéricos e similares, sendo que a qualidade dos mesmos deve obedecer aos requisitos estabelecidos por resoluções específicas. A Resolução RDC nº 658 (BRASIL, 2022a) reúne as definições de medicamentos de referência, genéricos e similares. O medicamento de referência é denominado como produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no Brasil, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. O medicamento genérico é similar a um produto de referência ou inovador, que pode ser intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada sua eficácia, segurança e qualidade, designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou pela Denominação Comum Internacional (DCI). O medicamento similar é definido como produto que contém o mesmo Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), ou princípio ativo, na mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. Estes medicamentos devem ser formulados para cumprir com as mesmas especificações da Farmacopeia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b).

O cloridrato de amitriptilina é conhecido quimicamente como sal cloridrato de

3-10,11-diidro-5-H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Se apresenta como pó branco ou quase branco ou cristais incolores, facilmente solúvel em água e álcool etílico, cujo peso molecular é 313,87 e fórmula empírica  $C_{20}H_{23}N.HCl$ , faixa de fusão entre 195° C a 199° C (BRASIL, 2019b). O fármaco é classificado como antidepressivo tricíclico com propriedades anticolinérgicas e sedativas. Um dos mecanismos de ação envolve o bloqueio da recaptação de norepinefrina e serotonina nos terminais nervosos, potencializando assim a ação desses neurotransmissores. No sistema nervoso central, a atividade antinociceptiva desse agente pode envolver alta afinidade de ligação e inibição dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e/ou intensificação da ação da serotonina nos terminais espinhais causando analgesia intrínseca. É muito utilizado pela população brasileira como comprimidos ou cápsulas manipuladas. Está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) na forma farmacêutica comprimidos de 25mg e 75mg (BRASIL, 2022b) sendo ofertado de maneira contínua para a rede pública de saúde por fazer parte da relação de itens do Componente Básico (CB).

É importante destacar que a disponibilidade ambulatorial de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) ocorre por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica sendo o CB inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. Com o surgimento da pandemia da COVID-19, os problemas de saúde mental como ansiedade e depressão tornaram-se ainda mais frequentes, assim como o uso de psicofármacos. Devido seu potencial efeito antidepressivo, o aumento do uso do cloridrato de amitriptilina tem sido evidenciado durante a pandemia da COVID-19 (LOPES et al., 2022). Também tem sido reportado seu uso no tratamento da cefaleia pós-COVID-19 (GONZALES-MARTINEZ et al., 2022).

Segundo a Resolução RDC nº 658 (BRASIL, 2022a) o fabricante é responsável pela qualidade dos produtos, devendo assegurar que os mesmos sejam adequados para os fins aos quais se destinam, cumprindo com requisitos estabelecidos de segurança, qualidade e eficácia. Além disso, o fabricante deve garantir que os medicamentos atendam aos padrões exigidos dentro das BPF. O Controle de Qualidade é a parte das BPF sendo responsável pela amostragem, estabelecimento das especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e procedimentos de liberação que asseguram que as análises necessárias e relevantes sejam executadas, e que os materiais ou produtos não sejam liberados para uso, comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (ORDONES et al., 2012; TESCAROLLO e SILVA, 2020; BRASIL, 2022a). Entre os principais ensaios oficiais preconizados para cloridrato de amitriptilina comprimidos estão identificação, determinação de peso, teste de dureza, teste de friabilidade, teste de desintegração, uniformidade de doses unitárias, teste de dissolução, ensaios de pureza, segurança biológica e doseamento (BRASIL, 2019a; BRASIL 2019b).

A aquisição de medicamentos no serviço público de saúde brasileiro ocorre por meio do processo de licitação com critério de menor preço, independentemente de sua classificação como genérico, similar ou referência, o que gera preocupação com a qualidade dos produtos distribuídos à população. O cloridrato de amitriptilina apresenta importância na prática clínica no Brasil, por ser amplamente utilizado como antidepressivo na Atenção Primária à Saúde. O objetivo do presente trabalho consistiu em realizar o controle de qualidade de comprimidos de cloridrato de amitriptilina, classificado como produto similar, distribuído gratuitamente em rede pública de um município do Estado de São Paulo, Brasil.

## 2 | MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Substâncias Químicas de Referência e Reagentes

Foram utilizados como padrão secundário de cloridrato de amitriptilina (Lote: AMT-05 e potência 100,04%). Os reagentes utilizados para este estudo foram: HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; AgNO<sub>3</sub> SR; e NH<sub>4</sub>OH 6 mol.L<sup>-1</sup> preparados conforme as recomendações da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b).

### 2.2 Amostra

A amostra de cloridrato de amitriptilina 25 mg comprimidos revestidos, foi gentilmente doada pelo serviço público de um município do interior de São Paulo, Brasil, classificado como produto similar, sendo a marca e o fabricante omitidos.

### 2.3 Avaliação do aspecto dos comprimidos

Foram observados os caracteres visuais da forma farmacêutica obtida em relação ao aspecto, formato, coloração, presença sulcos, estrias, partículas ou material estranho à formulação.

### 2.4 Dimensões

Espessura e diâmetro de 10 comprimidos foram obtidos por meio de paquímetro, sendo a média das medidas expressas em milímetros (mm).

### 2.5 Identificação

A determinação da identidade do cloridrato de amitriptilina nos comprimidos foi efetuada a partir da identificação do íon cloreto. Foram pesados 10 comprimidos, obtendo-se peso médio, em seguida os mesmos foram pulverizados. Quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de amitriptilina foi diluída em água e filtrada. Na solução resultante, foi adicionado 0,5mL de AgNO<sub>3</sub> SR. As soluções de cloreto produzem um precipitado branco grumoso, que é insolúvel em ácido nítrico, porém solúvel em um ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6,0 mol.L<sup>-1</sup>. Segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b) a solução deve satisfazer às reações do íon cloreto.

## 2.6 Peso Médio

Segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a) o teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária. Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos em balança analítica calibrada da marca Mettler (modelo AJ100), determinando-se a seguir o peso médio, Desvio-Padrão (DP) e o Desvio Padrão Relativo (DPR%). Para o estabelecimento dos critérios de aceitação adotou-se faixa de tolerância de 7,5%.

## 2.7 Dureza

O teste foi realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos são testados individualmente com durômetro tipo mola (Nova Ética), obedecendo sempre a mesma orientação. Os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos nas determinações em termos de Kgf. O resultado do teste é considerado informativo (BRASIL, 2019a).

## 2.8 Desintegração

Os comprimidos foram avaliados em aparelho para desintegração (Nova Ética). Foram empregados seis comprimidos no teste. As amostras foram transferidas em cada um dos seis tubos da cesta, colocando-se um disco a cada tubo. O aparelho foi ligado e a água mantida a  $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , como líquido de imersão. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos revestidos é de 30 minutos (BRASIL, 2019a).

## 2.9 Doseamento

O doseamento foi efetuado empregando-se o método por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (BRASIL, 2019b). Amostra de 20 comprimidos foi pesada e pulverizada. Quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de amitriptilina foi transferida para balão volumétrico de 100 mL e diluída em 75 mL de HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. A dispersão foi agitada mecanicamente por 15 minutos e deixada em banho de ultrassom por mais 15 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente. Filtrou-se, em seguida, foram transferidos 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL completando-se o volume com o mesmo solvente, obtendo-se uma solução final com a concentração teórica de 0,001% (p/v) correspondendo a 0,01mg/mL. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As absorbâncias das soluções resultantes foram determinadas em 239 nm, utilizando HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup> para ajuste do zero. A quantidade (mg) de cloridrato de amitriptilina nos comprimidos, foi calculada a partir das leituras obtidas, segundo a equação:

$$\text{AMT (mg)} = \text{Abs(amostra)}/\text{Abs(pad\~{r}ao)} \times C_p \times D \times \text{PM}/\text{TE}$$

Onde: AMT(mg): corresponde à quantidade (mg) de cloridrato de amitriptilina nos comprimidos; Abs(amostra): Absorbância da solução da amostra; Abs(padão): Absorbância da solução do padrão; Cp: Concentração do padrão (mg/mL); D: Fator de diluição; PM: Peso-médio dos comprimidos (g); TE: Tomada de ensaio (g).

Os comprimidos devem conter, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de cloridrato de amitriptilina (BRASIL, 2019b). O ensaio foi efetuado em triplicata sendo realizada duas determinações para cada teste.

## 2.10 Dissolução

O teste de dissolução foi realizado em Dissolutor (Nova Ética), com o objetivo de determinar a porcentagem de princípio ativo liberado em um meio de dissolução em determinado tempo. O ensaio de dissolução seguiu conforme procedimento farmacopeico para cloridrato de amitriptilina na forma farmacêutica comprimido revestido. Foram empregadas as seguintes condições de ensaio: meio de dissolução HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup>; volume de 900 mL; temperatura de 37°C ± 0,5°C, agitação com o uso de cesta na velocidade de 100 rpm e tempo de 45 minutos. Após o período determinado retirou-se uma alíquota de 20 mL que foi filtrada em membrana de 0,45µm, desse filtrado foram transferidos 10mL para balão volumétrico de 25mL de obtendo-se a concentração final teórica de 0,011mg/mL. Realizou-se a leitura da absorbância das amostras e padrão comprimento de onda de 239 nm (BRASIL, 2019b). A quantidade de cloridrato de amitriptilina dissolvida no meio de dissolução foi calculada comparando-se com a solução padrão, na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente, conforme equação:

$$\% \text{ Dissolução} = \text{Abs(amostra)}/\text{Abs(padão)} \times \text{Cp} \times \text{D}/\text{VR} \times 100$$

Onde: %: Porcentagem de cloridrato de amitriptilina liberada no meio de dissolução; Abs(amostra): Absorbância da solução da amostra; Abs(padão): Absorbância da solução do padrão; Cp: Concentração do padrão (mg/mL); D: Fator de diluição; VR: Valor rotulado.

A especificação farmacopeica define tolerância de no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada cloridrato de amitriptilina se dissolve em 45 minutos (BRASIL, 2019b).

## 2.11 Uniformidade de doses unitárias por determinação de conteúdo

A uniformidade de doses foi efetuada pelo método de uniformidade de conteúdo conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019a). Neste método a quantidade de fármaco por unidade é determinada a partir do doseamento individual seguindo o procedimento farmacopeico destinado para o cloridrato de amitriptilina. O teste foi realizado pesando-se exatamente e individualmente 10 comprimidos, preservando a identidade de cada um, a seguir, adotou-se o mesmo procedimento para a determinação do teor. Para

verificar o atendimento à especificação, foram adotados os cálculos da uniformidade de doses unitárias e cálculo do valor de aceitação (VA) que deve ser inferior a 15 na etapa L1.

## 2.12 Uniformidade de doses unitárias por Variação de Peso

A uniformidade de doses foi efetuada pelo método de variação de peso conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a). Neste método a quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. O teste foi realizado pesando-se, individualmente, 10 comprimidos, preservando a identidade de cada um. Calculou-se o peso médio, Desvio-Padrão (DP) e Desvio-Padrão Relativo (DPR %) a partir do resultado do doseamento, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade. Os resultados individuais foram expressos em porcentagem da quantidade declarada.

## 2.13 Critérios para os cálculos da uniformidade de doses unitárias

O Valor de Aceitação do teste uniformidade de doses unitárias por determinação de conteúdo foi calculado a partir da equação:

$$VA = IM - X_m + Ks;$$

Onde:  $X_m$ : Média dos resultados dos conteúdos individuais, expresso como percentual sobre a quantidade declarada; M: Valor de Referência; K: Constante de aceitabilidade sendo 2,4 para  $n = 10$  e 2,0 para  $n = 30$ ; s: Desvio-padrão dos resultados.

O Valor de referência (M) assume diferentes índices de acordo com a quantidade de ativo adicionada pelo fabricante e do resultado médio dos conteúdos. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1. Se o VA for maior que L1, testar mais 20 unidades e calcular o novo VA. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de aceitação final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que  $(1 - L2 \times 0,01)M$  ou maior que  $(1 + L2 \times 0,01)M$ . A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, L1 é 15,0 e L2 é 25,0.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme destacado por Costa e colaboradores (2019) a aquisição de medicamentos por processo licitatório impõe desafios e constitui-se numa etapa crítica do ciclo da Assistência Farmacêutica sendo necessário integrar os aspectos relacionados à economicidade aos atributos de qualidade propostos pela Política Nacional de Medicamentos. O cloridrato de amitriptilina faz parte da RENAME sendo distribuído gratuitamente nas farmácias da rede pública como antidepressivo na Atenção Primária à Saúde (BRASIL, 2022b). A aquisição

de comprimidos de cloridrato de amitriptilina no serviço público ocorre por meio do processo de licitação com critério de menor preço, independentemente de sua classificação como genérico, similar ou referência. Estudos evidenciam o aumento do consumo de antidepressivos no período da pandemia da COVID-19 e pós-pandemia (LOPES et al., 2022; GONZALES-MARTINEZ et al., 2022; SILVA et al., 2021) e a amitriptilina está entre os medicamentos mais consumidos. Dada a importância do assunto, o objetivo do presente trabalho consistiu em realizar o controle de qualidade físico-químico de produto similar, distribuído gratuitamente em rede pública de um município do Estado de São Paulo, Brasil.

Para garantir que os medicamentos sejam produzidos com qualidade, as indústrias farmacêuticas devem cumprir as normas estabelecidas pela Resolução RDC nº 658 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a qual determina a implementação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) (BRASIL, 2022a). As BPF são normas que asseguram parâmetros básicos de qualidade e visam diminuir riscos inerentes ao produto, através da utilização de processos que estejam validados e assim garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. A realização destes testes de controle de qualidade não abole a necessidade de atendimento aos requerimentos relacionados nas monografias farmacopeicas. Para este trabalho, os ensaios utilizados para avaliar qualidade de comprimidos de cloridrato de amitriptilina distribuídos gratuitamente em rede pública foram: determinação do aspecto; identidade, peso-médio, dureza, doseamento, dissolução e uniformidade de doses unitárias por determinação de conteúdo (BRASIL, 2019a; BRASIL 2019b). A não conformidade de qualquer destes parâmetros pode comprometer a qualidade do produto.

Em termos de qualidade, os comprimidos podem sofrer variações entre si quanto à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (KLAUSNER; NAGEL, 2021; ALLEN et al., 2013). Além disso, os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade, superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação (KLAUSNER; NAGEL, 2021; ALLEN et al., 2013).

O aspecto físico de comprimidos é um critério importante de detecção de possíveis falhas no processo produtivo e contaminações visíveis a olho nu. Embora não exista especificação farmacopeica para este ensaio, os resultados obtidos neste estudo demonstraram que os comprimidos de cloridrato de amitriptilina se apresentaram íntegros, homogêneos, isentos de partículas estranhas, com formato circular, coloração levemente amarelada e presença de sulcos. Os comprimidos apresentaram espessura média de 3,46mm e diâmetro médio de 6,30mm.

Os ensaios de identidade envolvem um conjunto de testes que tem como

objetivo principal garantir a autenticidade e qualidade de um insumo, logo, os métodos de identificação são de natureza qualitativa e tem por objetivo comprovar que a amostra analisada é a substância que deve ser. Os métodos de identificação podem ser classificados em métodos de separação, métodos químicos ou clássicos e métodos instrumentais. Na prática não é realizado apenas um ensaio isolado, mas sim, um grupo de ensaios pela falta de seletividade de alguns métodos ou porque cada método identifica uma parte ou característica da molécula. Geralmente as farmacopeias recomendam dois ensaios para a determinação da identidade e também orientam sobre a ordem de realização dos mesmos (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b).

Neste estudo, por limitações técnicas a determinação da identidade foi realizada a partir da identificação do íon cloreto estando em conformidade com a especificação farmacopeica para o produto em questão.

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz da máquina de comprimir, sendo que para os primeiros comprimidos produzidos, o volume do granulado ou do pó na matriz é regulado, a fim de que todos possuam conteúdo e peso ideais (KLAUSNER; NAGEL, 2021; ALLEN et al., 2013).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a), as amostras submetidas à determinação do peso médio devem estar dentro das especificações indicadas, sendo a variação individual permitida para comprimidos com peso médio entre 80 mg e 250 mg, é  $\pm 7,5\%$ . Os resultados do peso médio dos comprimidos analisados se apresentaram dentro dos limites estabelecidos estando entre 115,0 mg a 135,0 mg, sendo que o peso médio de 20 unidades foi de 124,80mg com Desvio-Padrão (DP)  $< 0,001$ .

Tanto a dureza como a friabilidade dos comprimidos dependem do processo produtivo bem como dos excipientes empregados na formulação dos mesmos. A dureza é necessária para garantir a integridade física do produto e está diretamente ligada à friabilidade (KLAUSNER; NAGEL, 2021; ALLEN et al., 2013). Os comprimidos avaliados apresentaram dureza acima de 50,0 Kgf. O estudo de friabilidade não foi realizado por se tratar de comprimido revestido. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos revestidos é de 30 minutos utilizando água sob  $37^\circ \pm 1^\circ\text{C}$  como líquido de imersão (BRASIL, 2019a). Os comprimidos avaliados apresentaram tempo de desintegração inferior a 10 minutos.

Os resultados da determinação do teor de cloridrato de amitriptilina nos comprimidos encontram-se na Tabela 1. De acordo com os resultados obtidos, foi possível observar que as amostras permaneceram dentro da faixa de 90% a 110% com DPR% inferior a 2% estando em concordância com os parâmetros de qualidade farmacopeicos.

Análises	Resultados	
	(mg/cp)	Teor (%)
1	25,02	100,09
	25,06	100,27
2	24,89	99,57
	24,96	99,86
3	25,10	100,42
	25,15	100,62
<b>Média</b>	25,03	100,14
<b>Desvio padrão</b>	0,09	0,35
<b>DPR (%)</b>	0,38	0,35

**Tabela 1.** Resultados obtidos na determinação do teor de comprimidos de cloridrato de amitriptilina 25mg por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

O teste de dissolução foi realizado para determinar a quantidade do fármaco solubilizado e liberado no meio de dissolução, a partir da forma farmacêutica comprimido. Os resultados do ensaio estão ilustrados na Tabela 2. Todas as unidades se mantiveram dentro do limite de 75% (Q+5%) para o Estágio 1 e com DPR % inferior a 6% (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b).

Cubas	% Dissolução para 75% (Q+5%) E1
1	99,57
2	100,00
3	100,12
4	99,89
5	99,84
6	100,45
<b>Média</b>	<b>99,98</b>
<b>Desvio-padrão (s)</b>	<b>0,27</b>
<b>DPR %</b>	<b>0,27</b>

**Q:** Quantidade rotulada de cloridrato de amitriptilina; **E1:** Estágio 1.

**Tabela 2.** Resultados obtidos no teste de dissolução de comprimidos de cloridrato de amitriptilina 25mg.

A importância do teste uniformidade de doses unitárias, tanto por Variação de Peso como por Uniformidade de Conteúdo reside no fato de que na produção de comprimidos ou outra forma farmacêutica sólida, o fármaco é diluído com excipientes de diversas funções. Em tais processos, nem sempre é possível obter a homogeneidade absoluta da mistura do fármaco com os excipientes. Fatores como densidades e tamanhos diferentes

e formas de partícula diferenciadas contribuem para diversas tendências de sedimentação e características de fluxo, as quais podem causar variações na quantidade de substância ativa presente no fracionamento do lote (KLAUSNER; NAGEL, 2021; ALLEN et al., 2013). Por esses motivos, padrões e especificações farmacopeicos têm sido estabelecidos a fim de prover limites para variações admissíveis na quantidade de substância ativa em unidades individuais de dose única. Na prática, pequenas variações entre unidades são aceitas, e os limites para essas variações são determinados por meio de valores-padrão nas farmacopeias.

Logo, para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. Para este requisito, os produtos cumprem ao teste de uniformidade de doses unitárias tanto pelo método Variação de Peso como para Uniformidade de Conteúdo se o Valor de Aceitação (VA) calculado para as 10 primeiras unidades testadas é menor que L1 ( $L1=15$ ), que corresponde ao desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M (Valor de Referência) utilizado nos cálculos do Valor de Aceitação.

A Tabela 3 apresenta os resultados da avaliação da uniformidade de dose pelo método Variação de Peso dos comprimidos de cloridrato de amitriptilina 25mg. O Valor de Aceitação permaneceu dentro do limite aceitável, ou seja,  $VA < 15$  e nenhuma unidade se apresentou abaixo de 85% ou acima de 115% conforme cálculos para o estabelecimento dos limites de aceitação, considerando  $(1 \pm L1 \times 0,01) M$ .

Análises (n)	Peso individual do comprimido (mg)	Teor estimado (%)
1	127,12	101,90
2	125,2	100,40
3	126,13	101,10
4	125,45	100,60
5	122,17	97,90
6	121,18	97,10
7	125,28	100,40
8	126,36	101,30
9	123,47	99,00
10	125,13	100,30
<b>Média</b>	<b>124,75</b>	<b>100,00</b>
<b>Desvio-padrão (s)</b>	<b>1,90</b>	<b>1,90</b>
<b>DPR %</b>	<b>1,52</b>	<b>1,90</b>

**Tabela 3:** Resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose pelo método Variação de Peso dos comprimidos de cloridrato de amitriptilina 25mg.

Embora o ensaio de uniformidade de peso seja o modo mais simples para averiguar variação da dose do fármaco, o que torna esse ensaio útil como um procedimento de

controle de qualidade durante a produção de comprimidos, deve-se considerar também a quantidade de adjuvantes presentes na unidade posológica. Se os constituintes ativos encerrarem maior parte da massa do comprimido, qualquer variação do peso, reflete de maneira evidente, variações no teor dos componentes ativos. Desse modo, o atendimento à especificação auxilia no sentido de assegurar que foi obtida a uniformidade de dose. Contudo, no caso de fármacos administrados em baixas doses, os adjuvantes representam grande parte do peso do comprimido, e uma correlação entre o peso do comprimido e o teor de substância ativa poderá ser fraca. Assim, o ensaio de variação de peso deve ser combinado com o ensaio de variação de conteúdo da substância ativa (KLAUSNER; NAGEL, 2021; ALLEN et al., 2013).

Com objetivo de avaliar a correlação entre o teste de uniformidade de doses unitárias por Variação de Peso e por Uniformidade de Conteúdo, os comprimidos de cloridrato de amitriptilina foram avaliados individualmente em relação ao teor de substância ativa presente. A Tabela 4 apresenta os resultados da avaliação da uniformidade de dose pelo método Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos de cloridrato de amitriptilina 25 mg, bem como os resultados dos cálculos usados para definir o Valor de Aceitação e Limite de Aceitação.

Análises (n)	Teor individual (%)
1	100,20
2	100,10
3	99,40
4	99,60
5	100,20
6	100,00
7	100,20
8	99,80
9	100,30
10	99,90
<b>Média</b>	<b>100,00</b>
<b>Desvio-padrão (s)</b>	<b>0,30</b>
<b>DPR %</b>	<b>0,30</b>

**Tabela 4:** Resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose pelo método Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos de cloridrato de amitriptilina 25mg.

Os mesmos demonstram que as amostras analisadas apresentaram Valor de Aceitação dentro do limite aceitável, ou seja,  $VA < 15$  e nenhuma unidade se apresentou abaixo de 85% ou acima de 115% conforme cálculos para o estabelecimento dos limites de aceitação, considerando  $(1 \pm L2 \times 0,01)M$ .

Os comprimidos de cloridrato de amitriptilina, obtidos por processo licitatório

e caracterizados como produto similar, foram aprovados em todos os testes realizados por estarem em conformidade com os critérios farmacopeicos estabelecidos. O estudo apresentou limitações devido ao fato dos testes instrumentais de identidade, pureza e segurança biológica não terem sido executados. No entanto, os resultados obtidos suportam a viabilidade da pesquisa.

## 4 | CONCLUSÃO

Em vista dos argumentos apresentados é possível concluir que os comprimidos de cloridrato de amitriptilina, classificado como produto similar e distribuído gratuitamente em rede pública de um município do Estado de São Paulo, Brasil, estão qualificados e aptos para uso da população em geral. Os comprimidos foram aprovados em todos os testes aos quais foram submetidos, garantindo assim uma qualidade, segurança e eficácia no tratamento. Sugere-se a realização de outros testes como determinação da pureza, identidade e segurança biológica a fim de garantir que os medicamentos atendem a todos os requisitos exigidos, ampliando o acesso da população a medicamentos de qualidade.

## REFERÊNCIAS

ALLEN JR, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9**. Artmed Editora, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 658, de 30 de março de 2022a. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília (DF): Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Disponível em: <https://ln.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso em: 12 de fev. 2023.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa. 2019a.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6.ed. Volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS: orientações básicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b.

COSTA, Aline A.;CHAVES, Gabriela C.; BRITO, Monique A. Procurement of medications in the Brazilian public sector: the search for quality in bidding processes. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 10, n. 2, p. 413-413, 2019.

GONZALEZ-MARTINEZ, Alicia et al. Amitriptyline for post-COVID headache: effectiveness, tolerability, and response predictors. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 11, p. 5702-5709, 2022.

KLAUSNER, E.A.; NAGEL, K. **Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines**. Elsevier, 2021, 968 p.

LOPES, Josyany Melo et al. Uso elevado de psicofármacos durante a pandemia da COVID-19: uma análise a partir de levantamentos epidemiológicos. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e47511831180-e47511831180, 2022.

ORDONES, D.S.; CAMARGO, R.L.; TESCAROLLO, I.L. Aspectos relevantes na determinação da uniformidade de doses unitárias de comprimidos de captopril. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 4, n. 8, p. 2-19, 2012.

SILVA, R. D. et al. Dispensação de ansiolíticos e antidepressivos em farmácias privadas durante a pandemia de COVID-19, **Temas em Saúde**, v.21, n.6, p. 314-333, 2021.

TESCAROLLO, I.L.; SILVA, E.M. Avaliação da qualidade de soluções orais de paracetamol. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 3, n. 1, p. 28–36, 2020. DOI: 10.24933/rep.v3i1.189. Disponível em: <https://ensaiospioneiros.usf.edu.br/ensaios/article/view/189>. Acesso em: 15 fev. 2023.