

# ANÁLISE COMPARATIVA DO CONTROLE DE QUALIDADE DO CLONAZEPAM EM RELAÇÃO A MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

*Data de submissão: 28/10/2024*

*Data de aceite: 02/01/2025*

### **Débora Santos Spindola Couto**

Centro Universitário LS Educacional  
Brasília

### **Júlia Mesquita Dos Santos**

Centro Universitário LS Educacional  
Brasília

### **Matheus Rangel Pimenta**

Centro Universitário LS Educacional  
Brasília

### **Felipe Gonçalves Chaves**

Centro Universitário LS Educacional  
Brasília

### **Hellen Dinne de Souza do Nascimento**

Centro Universitário LS Educacional  
Brasília

**RESUMO:** Clonazepam é um benzodiazepínico frequentemente utilizado no tratamento de diversas doenças, como crises epilépticas, transtornos de ansiedade, distúrbios do pânico e acatisia. Para avaliar a qualidade e a equivalência farmacêutica deste medicamento, foi conduzido um estudo comparativo com alguns testes físico-químicos. Esses testes incluíram a verificação do peso médio dos comprimidos,

análises por HPLC para quantificar a concentração do fármaco. As amostras foram classificadas em duas categorias: R, representando o medicamento de referência, e G1 e G2 correspondendo a medicamentos genéricos de diferentes laboratórios e lotes. O objetivo principal do estudo foi verificar se os medicamentos genéricos apresentavam a mesma qualidade que o medicamento de referência, portanto garantindo a eficácia no tratamento dos pacientes. Os resultados obtidos na verificação de peso médio e desvio padrão foram satisfatórios, os 3 laboratórios estão dentro dos padrões preconizados. Sobre a análise cromatográfica, foi observado um valor de intensidade muito divergente da amostra G1 para R1 e G2, embora os picos e tempo de retenção sejam satisfatórios, faz-se necessário uma nova análise.

**PALAVRAS-CHAVE:** Clonazepam; Controle de Qualidade; Benzodiazepínicos.

**ABSTRACT:** Clonazepam is a benzodiazepine frequently used in the treatment of various diseases, such as epileptic seizures, anxiety disorders, panic disorders and akathisia. To evaluate the quality and pharmaceutical equivalence of this medicine, a comparative study was

conducted with some physicochemical tests. These tests included checking the average weight of the tablets, HPLC analysis to quantify the drug concentration. The samples were divided into two categories: R, representing the reference medicine, and G1 and G2 corresponding to generic medicines from different laboratories and batches. The main objective of the study was to verify whether generic medicines have the same quality as the reference medicine, therefore guaranteeing effectiveness in treating patients. The results obtained when checking the average weight and standard deviation were overwhelming, the 3 laboratories are within the recommended standards. Regarding the chromatographic analysis, a very divergent intensity value was presented from sample G1 to R1 and G2, although the peaks and retention time are overwhelming, a new analysis is necessary.

**KEYWORDS:** Clonazepam; Quality Control; Benzodiazepines.

## 1 | INTRODUÇÃO

É de conhecimento geral a importância da Indústria Farmacêutica para prevenção de doenças e farmacoterapia dos pacientes. Por volta de 1999, houve a criação do Programa de Medicamentos Genéricos no Brasil e, de acordo com a Lei 9.787 criada em 10 de fevereiro do mesmo ano, é entendido que outros medicamentos de laboratórios diferentes podem ser vendidos sem problemas, desde que haja uma patente como referência (ANVISA, 2020).

Neste trabalho serão analisados os medicamentos clonazepam 2mg de referência e dois genéricos, pois, para ser considerado um medicamento genérico, é crucial a comprovação da mesma eficácia, efetividade e qualidade dos medicamentos de referência conforme legislação vigente. Segundo o órgão fiscalizador, o medicamento genérico deve ser submetido a três etapas para que ocorra o processo de registro, são elas, respectivamente: pré-submissão, solicitação de registro e controle de qualidade. Este processo rigoroso assegura que os medicamentos genéricos comercializados no Brasil atendam aos padrões de qualidade e segurança preconizados pela Anvisa (ANVISA, 2020).

Além de possibilitar a compra para os consumidores/pacientes com menos custo, o medicamento genérico garante a eficácia e assegura ao indivíduo posologia correta e uso, também alerta sobre efeitos adversos etc. No entanto, faz-se necessário um controle incisivo para essa garantia, chamado controle de qualidade. Esse é por definição tudo aquilo que engloba técnicas operacionais e atividades utilizadas para atender aos requisitos do ciclo de qualidade, objetivando suas etapas (CIMM, 2024).

Dentro da indústria farmacêutica, é necessária e relevante a análise dos parâmetros de todos os produtos farmacêuticos, quer sejam eles cosméticos quer sejam medicamentos. No Brasil, temos a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como órgão fiscalizador das empresas e pelos insumos que são por elas produzidos (ANVISA, 2021).

Dessa forma, de acordo com o livro Controle Biológico de Qualidade de produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos, tem pontos importantes a serem considerados com a finalidade de atingir um parâmetro de qualidade do produto para garantia de sua qualidade, de seu desempenho e de segurança do paciente, como exemplos, podemos citar

aspectos tecnológicos (relacionados à dureza, à condutividade, à acidez, etc), sensoriais (relacionado a características organolépticas e de apresentação da embalagem), tempo (relacionado à estabilidade e à manutenção do medicamento) e éticos, pois garante que a bula esteja sendo verdadeira quando tratar sobre efeitos adversos, indicações e posologia, por exemplo. Tais aspectos são considerados fundamentais para a produção e comercialização dos produtos, pois é a garantia fundamental da eficácia, efeito terapêutico e segurança do paciente/consumidor que adquirir o mesmo (PINTO, 2005).

A partir do entendimento do controle de qualidade, é necessário a abordagem farmacológica e química do Clonazepam. Os benzodiazepínicos agem de forma seletiva nos receptores Ácido Gama Aminobutírico (GABA), que são responsáveis por mediar a transmissão sináptica que inibem no sistema nervoso central. Eles potencializam a resposta do GABA ao facilitar a entrada dos canais de cloro que são ativados por esse neurotransmissor. Além do fármaco atuar nos receptores GABA, atua também inibindo os canais de cálcio do tipo I. Dentre os benzodiazepínicos, ele é o que apresenta atividade anticonvulsivante com efeitos sedativos menos intensos (RANG, 2016).

O clonazepam é um medicamento indicado para o tratar os sintomas de acatisia, crises epiléticas, crises acinéticas, transtornos de ansiedade, distúrbios do pânico, vertigem e síndrome das pernas inquietas. Apresenta rápida absorção, com pico de concentração entre 1 e 4 horas e biodisponibilidade de cerca de 90% (MEDLEY, 2020). O medicamento em questão possui a seguinte fórmula molecular:  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ . A estrutura molecular dele inclui um anel benzodiazepínico com átomos de cloro, oxigênio e nitrogênio. (PubChem, 2021).

Trata-se de um psicotrópico amplamente utilizado e conhecido, porém é necessário atenção e acompanhamento médico. Caso seja utilizado por um longo período de tempo, pode ser observada a dependência psíquica e física do medicamento, em consequência o paciente pode apresentar tolerância, fazendo com que a dose seja aumentada para obter resultados significativos - como no início da farmacoterapia. A abstinência também pode se tornar um problema, pois, caso o paciente interrompa de forma abrupta o tratamento, pode gerar efeitos contrários. (Conselho Federal de Farmácia, 2024).

Diante da relevância do medicamento exposto, faz-se necessária a análise detalhada dos parâmetros de controle de qualidade aplicados ao Clonazepam, considerando fatores como peso médio, características organolépticas e doseamento. A avaliação dessas variáveis permitirá verificar se o medicamento cumpre os requisitos regulamentares e, consequentemente, garante a segurança e eficácia para os pacientes que o consomem.

## 2 | OBJETIVOS

### Objetivo Geral:

- Realizar uma análise comparativa da qualidade do Clonazepam em comprimido, avaliando as características físico-químicas dos medicamentos genéricos em relação ao medicamento de referência.

### Objetivos Específicos:

1. Revisar a literatura sobre métodos de controle de qualidade para Clonazepam;
2. Realizar testes de peso médio, identificação e doseamento pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência em amostras de Clonazepam de diferentes laboratórios;
3. Comparar os resultados obtidos entre os medicamentos genéricos e o medicamento de referência;
4. Avaliar e identificar possíveis variações na qualidade e sua implicação para a eficácia e segurança dos medicamentos.

## 3 | METODOLOGIA

- **Revisão Bibliográfica:** foram usadas as bases de dados SciELO e Google Acadêmico.
- **Crítérios de Inclusão:** artigos científicos publicados na última década, em português, que abordam métodos de controle de qualidade.
- **Testes Físico-Químicos:** Serão realizados testes de peso médio, características organolépticas, doseamento, conforme a Farmacopeia.
- **Realização dos Ensaios:** os ensaios foram conduzidos em três laboratórios, sendo dois de medicamentos genéricos e um de medicamento de referência. Utilizaram-se duas caixas de cada laboratório, totalizando 6 caixas com 30 comprimidos cada.
- **Análise dos Dados:** os dados obtidos serão analisados, calculados e comparados com os resultados encontrados. A abordagem científica foi rigorosamente seguida para garantir a consistência e precisão dos dados, para alcançar os objetivos descritos.

A pesquisa foi realizada nos laboratórios do Centro Universitário LS Educacional do Distrito Federal e da Universidade de Brasília (UnB), Campus Ceilândia. Foram analisadas três amostras de laboratórios diferentes de clonazepam 2mg, pelo qual foi categorizado em três grupos: R (medicamento de referência); G1 (medicamento genérico) e G2 (medicamento genérico). Para os testes de controle de qualidade, foram avaliados

180 comprimidos totais, dos quais 60 correspondentes a cada grupo. Neste estudo, serão realizados os seguintes testes físico-químicos: características organolépticas, peso médio e cromatografia líquida de alta eficiência conforme os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.

### 3.1 Características organolépticas

Segundo a Bula profissional do Clonazepam, não há características marcantes que o diferencie de outros comprimidos, porém a bula ressalta que qualquer mudança no aspecto do medicamento, estando dentro do prazo de validade, seja contatado um farmacêutico e o uso deve ser evitado.

Dessa forma, os comprimidos serão analisados com o intuito de verificar se há alguma variação física em algum deles. (EMS, 2024).

### 3.2 Peso médio

Para a determinação do peso médio, aplica-se a pesagem unitária de 20 comprimidos do mesmo lote em uma balança analítica, com a finalidade de verificar a uniformidade de peso de um mesmo lote (FARMACOPEIA, 2019).

O peso individual para comprimidos não revestidos está entre 80 a 250mg. O peso das doses unitárias aceitas pode variar até  $\pm 7,5\%$  em relação ao peso médio, com a tolerância de no máximo duas unidades fora do padrão estabelecido. Todavia, nenhuma dessas unidades pode exceder ou ficar abaixo do dobro das porcentagens indicadas (ANVISA, 2019).

Após a pesagem na balança analítica, foi realizado o cálculo do peso médio dos comprimidos, somando o peso dos 20 comprimidos e dividindo-os pelo número de amostras pesadas, conforme a equação 1.

$$PM = \sum P/n \quad \text{equação 1}$$

Em que PM é o peso médio;  $\sum$  é o somatório total e n é o n° de unidades pesadas.

O desvio padrão é a medida de extensão que quantifica a variação de cada unidade de uma amostra em relação à média. De acordo com o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, o desvio padrão relativo calculado não pode exceder 4% (FARMACOPEIA, 2012).

O desvio padrão do peso médio é determinado utilizando a seguinte equação:

$$DP = \frac{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2}}{n-1} \quad \text{equação 2}$$

### 3.3 Doseamento

De acordo com a Farmacopeia 6ª edição, para a análise de teste de doseamento, utiliza-se a Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência (CLAE) composta de detector ultravioleta a um  $\lambda$  254 nm, usando para a fase móvel uma mistura de Tampão de Fosfato de Amônio, Álcool Metílico e Tetraidrofurano e, para o diluente, uma mistura de água, Álcool Metílico e Tetraidrofurano (ANVISA, 2019).

As soluções amostra e a solução padrão foram realizadas seguindo as conformidades descritas em estudo de Franciny Alves (2017), homogeneizando e filtrando cada uma. Para o procedimento em si, deve-se injetar, de forma separada, 30  $\mu$ L da solução amostra e protocolar os cromatogramas. Feito isso, deve-se calcular a quantia de Clonazepam nos comprimidos utilizando as soluções já descritas (ANVISA, 2019).

Segundo a farmacopeia, o Tetraidrofurano é descrito como solvente na fase móvel, mas devido a sua alta toxicidade aguda inalatória, optou-se por substituí-lo pelo Metanol. Além disso, não foi possível a utilização da solução tampão com Fosfato de Amônia, de modo que pode aumentar o risco de formar cristais na solução, levando ao entupimento da coluna cromatográfica. Por isso, foi criada uma nova fase móvel, adaptada do artigo realizado por João Ferreira (2022), composta por água e metanol à proporção de 40:60 v/v. Essa nova fase elimina o risco de cristalização dos sais na fase móvel, logo o preparo é mais simples e seguro do que a apresentada na Farmacopeia.

#### 3.3.1 Materiais

Para esta pesquisa foram utilizados os seguintes materiais:

- Rivotril 2mg;
- Clonazepam 2mg, generico;
- Clonazepam 2mg, generico;
- Metanol para HPLC, marca J.T.Banker;
- Água Pura
- Coluna C18 250mm x 4,6 mm;

#### 3.3.2 Aparelhagem

A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) é constituída de um reservatório que contém a fase móvel, que se desloca por meio da coluna de cromatografia, separando os diferentes componentes da mistura; um sistema de injeção manual ou automatizado para inserir a amostra no sistema, uma bomba para impelir a fase móvel, uma coluna reaproveitável; um detector e um sistema de coleta de dados, como registrador ou softwares. Os softwares não só enviam e recebem dados do detector, como também gerenciam todo

o sistema cromatográfico, garantindo uma melhor operação e tornando mais simples a logística das análises (FARMACOPEIA, 2019).

Os detectores geralmente mais utilizados em uma cromatografia líquida de alta eficiência são os espectrofotométricos (UV/Vis). Eles detectam substâncias com grupamento cromóforo, que absorvem luz visível ou ultravioleta. Os detectores constituem de uma célula de fluxo situada depois da coluna cromatográfica. A célula de fluxo recebe frequentemente a radiação ultravioleta e são captadas pelo detector. Quando o sistema está operando, as substâncias são eluídas da coluna, atravessam a célula de fluxo e absorvem a radiação, o que resulta em alterações mensuráveis nos níveis de energia (FARMACOPEIA, 2019).

Os testes de doseamento foram realizados na cromatografia líquida de alta eficiência, no sistema Shimadzu Prominence. Foi utilizado a espectroscopia UV/vis Hitachi U-3900H.

### *3.3.3 Preparo da amostra*

Todas as soluções foram preparadas usando a própria fase móvel como diluente.

Solução amostra: foi pesada e pulverizada, no almofariz de ametista, 3 comprimidos de cada amostra. Transferido a quantidade em pó equivalente a 5 mg de Clonazepam para proveta de 100 mL. Foi dissolvido previamente, com 60 mL de Metanol e 40 mL de água. Para cada amostra, foram usados 60 mL total desse diluente. Foi colocado em uma manta aquecedora em temperatura de 50°C por 10 minutos. Transferido para o falcon e levando a centrífuga a 4000 rotações por minuto (rpm) por 10 minutos, em uma temperatura de 25°C. Após essa fase, a solução foi passada em um filtro por um sistema de vácuo e transferida para um falcon onde ficou acondicionada. Posteriormente, as amostras foram diluídas na concentração de 0,001 mg/mL, adaptado do artigo de Ferreira (2022), esse processo de preparação da amostra foi realizado para evitar obstruções nas colunas do High - Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Segundo a Farmacopeia Brasileira, uma Substância Química de Referência (SQR) são padrões de referência utilizados na avaliação da conformidade dos insumos farmacêuticos e dos medicamentos, através de testes rigorosos, reconhecidos e validados, e registrados pelo laboratório responsável por sua utilização. Para esta análise, foi utilizado como padrão o estudo de Alves (2017) e Ferreira (2022).

### *3.3.4 Condições Cromatográficas*

Enquanto as temperaturas da coluna operam entre 25°C e 40°C, a temperatura em um sistema cromatográfico pode afetar diretamente as características da corrida. Temperaturas mais altas podem reduzir a viscosidade da fase móvel, o que facilita a difusão e o fluxo através da coluna. Isso ajuda na eficácia do método ao reduzir o tempo de corrida e aumentar o deslocamento de massa. Entretanto, algumas propriedades limitam o uso de temperaturas elevadas, como a estabilidade das fases móveis e estacionamento, com

colunas de fase reversa sílica C18, são estáveis apenas até 60°C.

A coluna foi inicialmente estabilizada com a fase móvel por 20 minutos, e as demais por 10 minutos seguindo as condições previamente estabelecidas.

Na imagem abaixo, é possível observar as condições submetidas a análise do estudo padrão:

As condições de análise testadas foram:

- Volumes de injeção: 5µL à 50µL
- Temperaturas da coluna: 25°C à 40°C
- Vazões da FM: 0,8 mL/min à 1,5mL/min
- Modos de eluição: isocrático e gradiente
- Comprimento de onda: 254nm
- Colunas analítica: C8 – 125 x 4,6mm - 5µm / C8 - 150 x 4,6mm - 5µm / C8 – 250 x 4,6mm - 5µm

Fonte: Alves (2017)

Foi necessário as seguintes adaptações do estudo padrão: Coluna utilizada para análise das amostras e modo de eluição, conforme informações:

- Fase móvel: 40:60 água e Álcool Metílico
- Volumes de injeção: 5µL à 50µL
- Temperatura da coluna: 25°C à 40°C
- Vazões da Fase Móvel: 0,8 mL/min à 1,5mL/min (1ml/min)
- Modo de eluição: Isocrático
- Comprimento de onda: 254nm
- Coluna Analítica C18 250 x 4,6mm 5µm
- 

## 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Características organolépticas

Os comprimidos das amostras observadas apresentam cor branca e formato cilíndrico biplano, com forma farmacêutica sólida e odor conforme o padrão do medicamento. O medicamento de referência (R1) é quadriseccionado, permitindo sua divisão em quatro partes. Já os medicamentos G1 e G2 são monosseccionados, permitindo serem quebrados em duas partes. Uma característica particular dos medicamentos R1 e G1 são as marcações gravadas nos comprimidos, que garantem autenticidade e facilitam a sua identificação.

Os medicamentos analisados estão dentro das características organolépticas preconizadas e conforme descritas nas bulas.

## 4.2 Peso médio

Os resultados obtidos no peso médio são apresentados na Tabela 1.

| Nº | AMOSTRA R1 | AMOSTRA G1 | AMOSTRA G2 |
|----|------------|------------|------------|
| 1  | 0,172      | 0,172      | 0,173      |
| 2  | 0,171      | 0,171      | 0,173      |
| 3  | 0,171      | 0,17       | 0,174      |
| 4  | 0,171      | 0,17       | 0,173      |
| 5  | 0,17       | 0,172      | 0,172      |
| 6  | 0,172      | 0,171      | 0,171      |
| 7  | 0,172      | 0,171      | 0,169      |
| 8  | 0,172      | 0,17       | 0,169      |
| 9  | 0,172      | 0,17       | 0,173      |
| 10 | 0,171      | 0,171      | 0,17       |
| 11 | 0,169      | 0,172      | 0,171      |
| 12 | 0,171      | 0,172      | 0,171      |
| 13 | 0,171      | 0,172      | 0,18       |
| 14 | 0,17       | 0,171      | 0,169      |
| 15 | 0,17       | 0,172      | 0,169      |
| 16 | 0,169      | 0,171      | 0,171      |
| 17 | 0,172      | 0,17       | 0,171      |
| 18 | 0,171      | 0,17       | 0,172      |
| 19 | 0,171      | 0,171      | 0,173      |
| 20 | 0,17       | 0,172      | 0,172      |

Tabela 1: Peso médio das amostras

Fonte: Elaborada pelos autores

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, para a determinação do peso médio em comprimidos não revestidos, com peso entre 80mg e 250 mg, é permitida uma variação de até 7,5% em doses individuais. Conforme os valores observados na tabela 2, todas as amostras estão de acordo com as especificações estabelecidas e foram aprovadas no teste.

O desvio padrão das amostras foi calculado segundo o Fórmula Nacional da Farmacopeia Brasileira, sendo aprovadas as amostras cujo coeficiente de variação não ultrapasse 4%. Portanto, os três laboratórios estão de acordo com os parâmetros de aceitação. No entanto, o desvio padrão do laboratório G2 foi significativamente maior comparados aos outros dois laboratórios, embora ainda dentro dos limites aceitáveis.

| Laboratórios         | Peso Médio | Desvio Padrão |
|----------------------|------------|---------------|
| Clonazepam<br>2mg R1 | 0,170 mg   | ± 0,786%      |
| Clonazepam<br>2mg R2 | 0,171 mg   | ± 0,781%      |
| Clonazepam<br>2mg R3 | 0,171mg    | ± 1,529%      |

Tabela 2 - Valores obtidos no peso médio e no desvio padrão

Fonte: Elaborada pelos autores

A consistência observada nos pesos médios sugere que os laboratórios estão seguindo boas práticas de fabricação, o que é fundamental para afirmar a eficácia e efetividade dos medicamentos. Medicamentos com variações no peso podem acarretar efeitos adversos, ineficácia, superdosagem e pode comprometer o tratamento do paciente.

A similaridade nos pesos médios e nas características organolépticas dos medicamentos genéricos em comparação com os medicamentos de referência evidencia que os genéricos são alternativas eficazes e seguras.

### 4.3 Espectrofotômetro

Para leitura no Espectrofotômetro, foi utilizado o padrão Branco - constituído de Água e Metanol 40:60 v/v - com a finalidade de eliminar qualquer interferente. A primeira análise foi sem diluição da amostra, obtendo então a concentração de 0,1mg/mL. Foi observado no gráfico um pico de leitura UV na faixa entre 240-250nm, com um  $\lambda$  para varredura de 200-400nm.

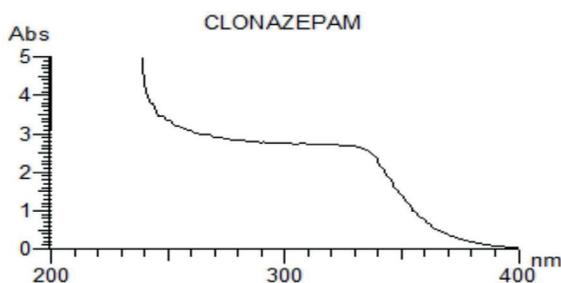


Figura 1 - Curva do Clonazepam a 0,1mg/ml

Fonte: Elaborado pelos autores

Conforme dados da literatura, o padrão de leitura está dentro da faixa observada, porém com o objetivo de melhor análise do pico, foram feitas novas análises e consequentemente, diluições.

A primeira diluição foi realizada na proporção de 1:10 v/v, sendo utilizado a fase

móvel como solvente. A concentração final foi de 0,01 mg/mL. O pico obtido no UV pode ser observado:

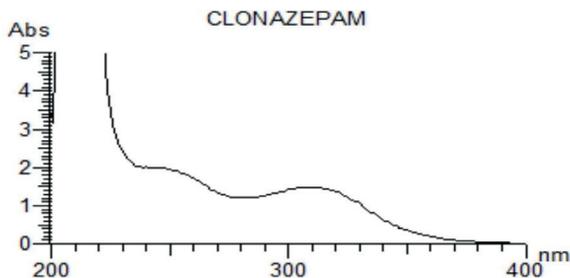


Figura 2 - Curva do Clonazepam a 0,01 mg/ml

Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

É possível observar um pico de  $\lambda$  aproximadamente 250nm, estando também dentro do previsto. Com a intenção de melhorar o pico mais uma vez, para posterior análise no cromatógrafo, foi realizada outra diluição na mesma proporção com concentração final de 0,001mg/mL. Foi essa a concentração utilizada para analisar em HPLC o Clonazepam, pois teve como resultado o pico de abs próximo a 1. Como pode ser observado abaixo:

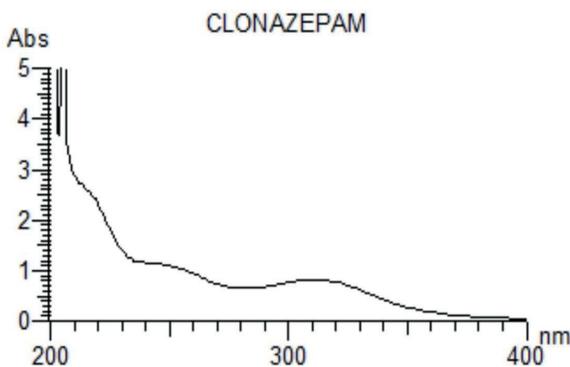


Figura 3 - Curva do Clonazepam a 0,001 mg/ml

Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

Foi realizado uma última diluição com os mesmos objetivos, dessa vez usando metade da proporção, obtendo uma concentração de 0,002mg/mL. A leitura pode ser observada:

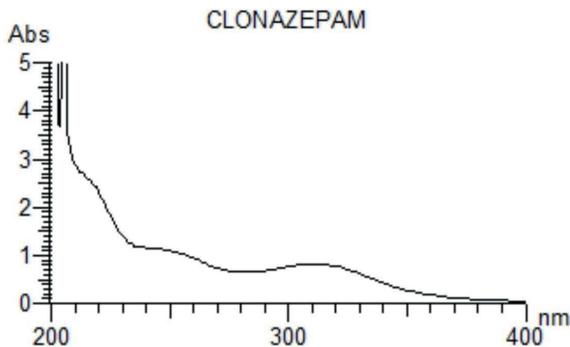


Figura 4 - Curva do Clonazepam a 0,002 mg/ml

Fonte: Elaborada pelos autores (2024)

#### 4.4 Condições para análise Cromatográfica

Após isso, foi realizada a análise no HPLC com a intenção de purificar as amostras R1, G1 e G2 e obter o resultado do doseamento. Para isso, foram utilizadas as amostras de concentração 0,001mg/mL - pois essa concentração mostrou um bom pico e diluição ideal para o cromatógrafo - sendo pipetadas 10 microlitros de cada amostra, em um fluxo de 1mL/min e temperatura a 40°C. O software utilizado foi do tipo LC Solution.

Considerando a Intensidade da amostra G1 com um resultado muito divergente de R1 e G2, foi realizado novamente outra amostra (G1/2), partindo do princípio que poderia ser uma contaminação na amostra ou erro de preparo. Porém, após todas as etapas, foi verificado que, pela segunda vez, a Intensidade da Amostra G1 foi a que apresentou diferença importante após leitura no Cromatograma. É possível observar nos gráficos abaixo o pico e intensidade de cada amostra.

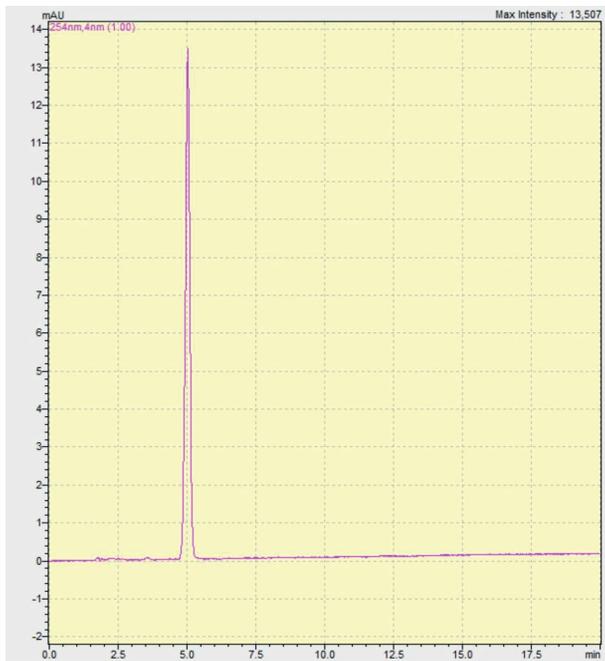


Figura 5 - Cromatograma da amostra R1

Fonte: Elaborada pelos autores (2024)

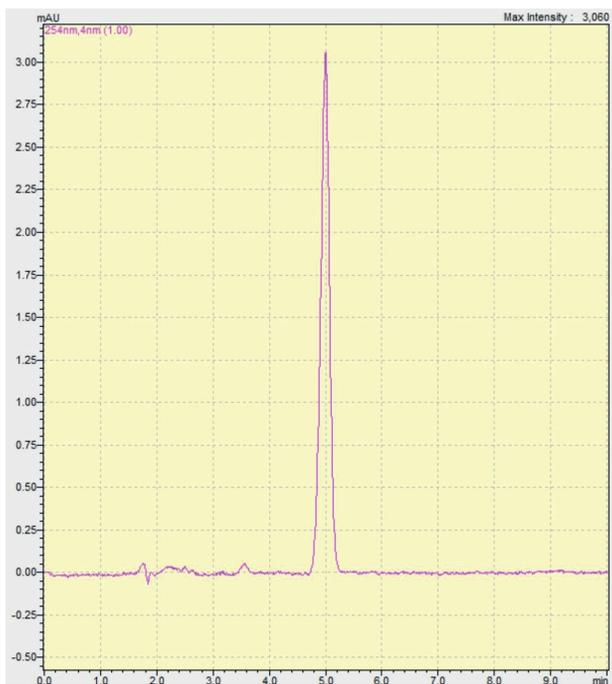


Figura 6 - Cromatograma da amostra G1

Fonte: Elaborada pelos autores (2024)



Figura 7 - Cromatograma da amostra G2

Fonte: Elaborada pelos autores (2024)

Na figura abaixo, é possível observar o pico e intensidade da amostra padrão utilizado no estudo base. Nota-se a intensidade de 9000.

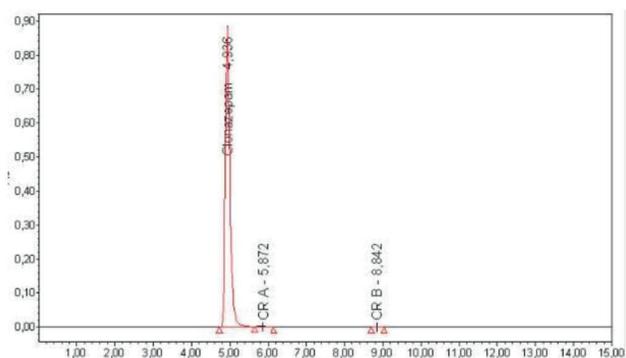


Figura 8 - Cromatograma da solução padrão de Clonazepam

Fonte: Alves, 2017.

Na tabela abaixo, pode-se observar melhor aspectos como a Intensidade, Tempo de Retenção (TR) e Fator de Retenção de cada amostra:

| Pico | Amostra | Intensidade | Tempo de retenção (TR) | Fator de retenção |
|------|---------|-------------|------------------------|-------------------|
| 1    | R1      | 13,507      | 4,7 minutos            | 1,32              |
| 2    | G1      | 3,06        | 4,7 minutos            | 1,32              |
| 3    | G2      | 10,075      | 4,8 minutos            | 1,36              |

Tabela 3 -Dados obtidos de Intensidade, tempo de retenção e fator de retenção

Fonte: Elaborada pelos autores (2024)

Conforme observado na tabela 2, o tempo de retenção G1 e G2 está próximo ao de referência (R1), o que sugere que as condições cromatográficas obtiveram resultados positivos em proporcionar uma separação adequada do Clonazepam. Entretanto, nota-se uma diferença significativa entre a intensidade da amostra G1 comparadas com as amostra G2 e R1, o que pode acarretar diferenças na concentração do princípio ativo.

O fator de retenção é um parâmetro que indica a razão entre a quantidade de uma substância que se retém na fase estacionária e a quantidade de afinidade de uma substância pela fase móvel. Comparando os valores de retenção das amostras na Tabela 3, nota-se que todas têm uma afinidade semelhante pela fase estacionária. Os valores ideais para o fator de retenção são  $1 \leq k \leq 10$ . Portanto, as amostras estão dentro do intervalo esperado.

O tempo de retenção está de acordo com os estudos padrão, confirmando que os picos ocorreram conforme o esperado. (Alves, 2017) Já os resultados de intensidade observados nas figuras G1 para R1 e G2 foram muito distantes mesmo tendo realizado uma segunda amostra.

Segundo Harris 2015, alguns fatores para tamanha diferença podem ser: sensibilidade do detector, pois substâncias variadas podem acarretar outra condição de sensibilidade para detecção, interferindo na intensidade dos picos; caso haja um componente dissemelhante na amostra, é possível que ocorra interferência na detecção; defeitos no equipamento podem adulterar os resultados.

## 5 | CONCLUSÃO

Com base nos estudos e análises realizadas, foi possível concluir que o peso médio e as características organolépticas das amostras R1, G1 e G2 foram aprovadas nos testes. Essa equivalência assegura que os genéricos atendam aos mesmos padrões de qualidade estabelecidos para os medicamentos de referência.

No parâmetro de doseamento, observa-se uma grande diferença de intensidade entre as amostras. Dessa forma, sugere-se uma nova análise, dessa vez utilizando como vidraria para preparo o balão volumétrico, para possibilidade de uma maior precisão, e utilização de uma nova amostra padrão, uma sugestão é utilizar clonazepam puro de

uma farmácia de manipulação ou SQR. Além de se tornar necessário uma verificação minuciosa de intensidade, pois o estudo padrão obteve como resultado uma intensidade de 9000. Mesmo que a amostra G1 tenha sido realizada 2 vezes, nas duas, obteve um resultado muito abaixo das demais amostras com um percentual de 66,2% a menos quando comparado a amostra padrão. Ou seja, o resultado pode trazer informação sobre diferença de concentração entre as amostras, mas antes deve-se realizar novas análises para comprovação.

Diante do exposto, nota-se a importância do controle de qualidade rigoroso e boas práticas, a fim de garantir a segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado e que mais pesquisas comparativas entre medicamentos com a mesma concentração e princípio ativo devem ser realizadas para comprovar a eficácia e segurança dos medicamentos para o paciente.

## REFERÊNCIAS

ALVES, F. A. **Estudo de interação de clonazepam e excipientes em formulações farmacêuticas sólidas e validação de método indicativo de estabilidade.** Disponível em: <<https://hdl.handle.net/20.500.12733/1633966>>. Acesso em: 28 out. 2024.. Acesso em: 08 out. 2024.

SILVA, G. **Desenvolvimento de metodologia para detecção de benzodiazepínicos por HPLC-DAD.** Ufpr.br, 2022. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/xmlui/handle/1884/82553>. Acesso em: 06/10/2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira. v. 2 Monografias Insumos Farmacêuticos e Especialidades.** 6. ed. Brasília. 2019.

CIMM: **Definição - O que é Controle da Qualidade (Cq).** Santa Catarina: Machining on Line Ltda, 2024. Disponível em: <https://www.cimm.com.br/portal/verbetes/exibir/1107-controle-da-qualidade-cq>. Acesso em: 6 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª ed.** Brasília: Anvisa, 2012.

PINTO, Terezinha de Jesus Andreoli e KANEKO, Telma Mary e PINTO, Antonio F. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos.** São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. Acesso em: 05 set. 2024. , 2010.

RANG, H.P. et al. Rang & Dale **Farmacologia.** 8º edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Acesso em: 31 ago. 2024.

SILVA, NAYARA LOPES. **CONTROLE DE QUALIDADE NA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS.** [S. l.], 2021. Disponível em: [https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/42090/1/NAYARA\\_LOPES\\_.pdf](https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/42090/1/NAYARA_LOPES_.pdf). Acesso em: 30 ago. 2024.

CLONAZEPAM: comprimido. Responsável técnico Ronoel Caza de Dio. São Paulo: EMS S/A, 2024. **Bula Clonazepam.** Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\\_clonazepam\\_10804\\_1077.pdf](https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_clonazepam_10804_1077.pdf) . Acesso em: 9 set. 2024.

PUBCHEM. **Clonazepam**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clonazepam#section=Computed-Properties>. Acesso em: 8 out. 2024.

**CLONAZEPAM: Comprimido**. Responsável técnico Ricardo Jonsson. São Paulo: Medley, 2020. 1 bula de medicamento. Disponível em: [https://sm.far.br/pdfshow/bula\\_183260220\\_3738207201\\_p.pdf](https://sm.far.br/pdfshow/bula_183260220_3738207201_p.pdf). Acesso em: 27 jul. 2024.

ANVISA. Nº 1151/2023. **Revisão do método geral 5.1.6 Uniformidade de doses unitárias**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6558731/Minuta+com+itens+CP+5.1.6+UNIFORMIDADE+DE+DOSES+UNIT%C3%81RIAS.pdf/3b0bb25d-e638-404b-9db1-8f291b5f2aa8>. Acesso em: 7 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília. v. 1. Farmacopeia da República Federativa do Brasil. 6. ed. Brasília. 2019.

ANVISA. 21/09/2020 00h00. **Bula**, [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acao-informacao/perguntas-frequentes/medicamentos/bulas#:~:text=A%20bula%20%C3%A9%20um%20documento,uso%20seguro%20e%20tratamento%20eficaz>. Acesso em: 8 out. 2024.

NETO, Mário. **ANÁLISE DA QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE OMEPRAZOL**. Cuité, 2024. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/35817/1/M%C3%81RIO%20FI%C3%9aZA%20CHAVES%20NETO%20-%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20FARM%C3%81CIA%20CES%202024.pdf>. Acesso em: 6 out. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE FÁRMACIA. Notícias do CFF. **Clonazepam: uso abusivo e adicção**. [S. l.], p. 1-1, 5 mar. 2024. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/05/03/2024/clonazepam-uso-abusivo-e-adicao#top>. Acesso em: 10 out. 2024.

ZORZANELLI, Rafaela *et al.* **Consumo do benzodiazepínico clonazepam (Rivotril®) no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2009-2013: estudo ecológico**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/SFJrxL764mB9KJSGHNfvBBk/>. Acesso em: 13 out. 2024.

CROMVALLAB. **Vamos falar sobre fase móvel de HPLC e força cromatográfica no desenvolvimento de métodos?**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://cromvallab.com/2021/03/26/vamos-falar-sobre-fase-movel-de-hplc-e-forca-cromatografica-no-desenvolvimento-de-metodos/>. Acesso em: 25 out. 2024.

HARRIS, D. C. **Quantitative Chemical Analysis**. 9th ed. W.H. Freeman and Company. (2015)

DA SILVA, F. de M. A.; SAKANE, K. K. **ANÁLISE DO CLONAZEPAM EM AMOSTRAS DE MEDICAMENTOS REFERÊNCIA E GENÉRICOS POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO (FTIR-ATR)**. Revista Univap, [S. l.], v. 22, n. 40, p. 743, 2017. DOI: 10.18066/revistaunivap.v22i40.1525. Disponível em: <https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/1525>. Acesso em: 20 out. 2024.