

**AMANDA DA SILVA RIO**

**AVALIAÇÃO DAS DENÚNCIAS DE INEFICÁCIA TERAPÊUTICA DE  
MEDICAMENTOS COM RESULTADOS SATISFATÓRIOS  
REALIZADOS NO INCQS NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2000 A  
DEZEMBRO DE 2008**

**MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO  
PPGVS/INCQS  
FIOCRUZ  
2009**

**AVALIAÇÃO DAS DENÚNCIAS DE INEFICÁCIA TERAPÊUTICA DE  
MEDICAMENTOS COM RESULTADOS SATISFATÓRIOS REALIZADOS NO  
INCQS NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2000 A DEZEMBRO DE 2008**

**Amanda da Silva Rio**

Curso de Especialização em Controle da Qualidade de  
Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância  
Sanitária

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz

**Orientadores: José Luiz Neves de Aguiar  
Letícia Kegele Lignani**

**Rio de Janeiro  
2009**

**AVALIAÇÃO DAS DENÚNCIAS DE INEFICÁCIA TERAPÊUTICA DE  
MEDICAMENTOS COM RESULTADOS SATISFATÓRIOS REALIZADOS NO  
INCQS NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2000 A DEZEMBRO DE 2008**

**Amanda da Silva Rio**

Monografia submetida à Comissão Examinadora do INCQS para a obtenção do grau de Especialista em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços vinculados à Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz.

Aprovado:

---

Prof. Dra. Kátia Christina Leandro (INCQS/FIOCRUZ)

---

Prof. Dr. Filipe Soares Quirino da Silva (INCQS/FIOCRUZ)

---

Prof. Ma. Michele Feitoza Silva (INCQS/FIOCRUZ)

---

Orientador Me. José Luiz Neves de Aguiar (INCQS/FIOCRUZ)

---

Orientador Ma. Letícia Kegele Lignani (INCQS/FIOCRUZ)

**Rio de Janeiro**

**2009**

Ficha catalográfica INCQS - FIOCRUZ - RJ

Rio, Amanda da Silva

Avaliação das denúncias de ineficácia terapêutica de medicamentos com resultados satisfatórios realizados no INCQS no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008. / Amanda da Silva Rio – Rio de Janeiro, 2009.

xiii, 51 p., il., tab.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Vigilância Sanitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Vigilância Sanitária, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2009.

1. Medicamentos 2. Denúncias 3. Ineficácia terapêutica.

Evaluation of lack of therapeutic efficacy in medicines complaint samples with satisfactory analytical results received in the INCQS from january of 2000 to december of 2008.

*“Basta que um produto apresente alguma nocividade e inúmeras pessoas correrão risco”.*

(Lia Celi Fanuck, 1987)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me dar forças, perseverança e estímulo.

Ao meu esposo e amigo Alexandler pela paciência, apoio e compreensão.

Aos meus orientadores José Luiz e Letícia pela orientação, idéias e incentivo.

Aos membros da comissão examinadora, por aceitarem participar da banca e pelas sugestões que contribuíram para a qualidade deste trabalho.

Ao farmacêutico Lenilson Alves Neto, chefe do Laboratório de Via-úmida e a química Mariete Ferreira Lemos, chefe de Setor, agradeço pelo apoio.

Ao amigo Ozéias pela colaboração neste trabalho.

Aos amigos do grupo de medicamentos, Maria Virgínia, André Mazzei, Antenor, Euclides, Solange, Elizabeth, Ana Lucia, Lílian e André Colonese pelos momentos descontraídos.

Aos amigos do Departamento de Química do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, agradeço o incentivo.

A todos os colegas da Especialização pelo companheirismo e amizade.

A direção do INCQS por dar a oportunidade de realização deste curso.

Aos funcionários da biblioteca e das secretarias do INCQS pela atenção.

## RESUMO

O Programa de Medicamentos do INCQS vem analisando produtos em grande parte por denúncias. Em recente levantamento, verificou-se que cerca de 25% do total de 1320 medicamentos com denúncias eram provenientes de suspeita de ineficácia terapêutica, e em muitos casos não se chegou a encontrar a fonte de agravo, uma vez que os resultados analíticos foram satisfatórios.

Este estudo propôs avaliar as denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica nas amostras de medicamentos com resultados satisfatórios recebidas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008 e verificar as possíveis fontes de agravo à saúde pública.

Foram identificados 236 medicamentos com resultados analíticos satisfatórios, o que corresponde a 71,7% do total de 329 medicamentos com suspeita de ineficácia terapêutica. Dentre estes, os princípios ativos que apresentaram maiores notificações foram captopril, maleato de enalapril, carbamazepina e cloridrato de bupivacaína. Todos constam na literatura como fármacos que podem apresentar polimorfos. Além disso, captopril, maleato de enalapril e cloridrato de bupivacaína apresentam quiralidade.

Os ensaios presentes nas farmacopéias nem sempre são suficientes para determinar as possíveis fontes de agravo, impossibilitando uma avaliação adequada no produto final e, conseqüentemente, uma diminuição na eficiência da ação de vigilância sanitária. Assim, dados do presente estudo sugerem a necessidade do desenvolvimento de métodos analíticos para avaliação dos teores dos estereoisômeros e determinação de prováveis polimorfos para fármacos em que estas características possam comprometer a eficácia e segurança do produto. Cabe ao INCQS, como laboratório de referência nacional, o esforço analítico no sentido de elucidar estes casos, de modo a prevenir riscos à saúde da população.

Palavras-chave: medicamentos, denúncias, ineficácia terapêutica.

## ABSTRACT

INCQS frequently analyzes medicine samples that are received as complaints. Late data shows that about 25% from 1320 medicine samples received as complaints were suspicious of lack of therapeutic efficacy. In many cases the reason for complaint was not explained as analysis results were satisfactory.

The aim of this study was to evaluate lack of therapeutic efficacy in complaint samples that had satisfactory analytical results received from January of 2000 to December of 2008 and also identify any risk factor to public health.

It was identified 236 medicine samples that had satisfactory analytical results, what represents 71,7% from 329 medicine samples suspicious of lack of efficacy. The most frequent drugs among these samples were captopril, enalapril maleate, carbamazepine and bupivacaine hydrochloride. All this drugs are known to show polymorphic forms and captopril, enalapril maleate and bupivacaine hydrochloride are known to be chiral molecules.

Often only pharmacopeical assays do not provide sufficient information to determine risk factors to public health and do not allow an adequate evaluation of medicine samples, what reduces efficiency of sanitary vigilance action. Data from present study suggests that is necessary to develop analytical methods that are able to determine stereoisomers proportion and polymorphic forms in medicine. Those analytical methods should be used to evaluate drugs that could have its efficacy and security compromised by polymorphism and chirality.

Key words: medicine, complaints, lack of therapeutical efficacy.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
BPF - Boas Práticas de Fabricação  
BVC - Bupivacaína  
CEME - Central de Medicamentos  
DCB - Denominação Comum Brasileira  
DCI - Denominação Comum Internacional  
DGSP – Diretoria Geral de Saúde Pública  
DNSP – Departamento Nacional de Saúde Pública  
DOU - Diário Oficial da União  
DSC – Differential Scanning Calorimetry (Calorimetria Exploratória Diferencial)  
DRX - Difração de Raios-X  
FB - Farmacopéia Brasileira  
FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz  
ICH - International Conference on Harmonization (Conferência Internacional de Harmonização)  
INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
LACENS - Laboratórios Centrais de Saúde Pública  
LCCDM - Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos  
LCCDMA - Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos  
LO - Laboratório Oficial  
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada  
R (+) BVC - Dextrobupivacaína  
S (-) BVC - Levobupivacaína  
SGA - Sistema de Gerenciamento de Amostras  
SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária  
SQR - Substância Química de Referência  
TGA – Thermal Gravimetric Analysis (Análise Termo-Gravimétrica)  
USP – United States Pharmacopeia (Farmacopéia Americana)

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Fluxograma.....	25
<b>Figura 2</b> - Distribuição percentual das denúncias em relação ao total de amostras analisadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008.....	27
<b>Figura 3</b> - Representação gráfica das denúncias por ano.....	28
<b>Figura 4</b> - Distribuição percentual das amostras com suspeita de denúncias de ineficácia terapêutica.....	29
<b>Figura 5</b> - Representação gráfica das denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica por ano.....	30
<b>Figura 6</b> - Distribuição percentual dos resultados satisfatórios e insatisfatórios.....	31
<b>Figura 7</b> - Tipo de medicamento para as amostras com avaliação final satisfatória.....	32

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Medicamentos com denúncia de ineficácia terapêutica analisados no período de 2000 a 2008 e que apresentaram resultados satisfatórios.....	33
---	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	01
1.1 Um breve histórico sobre Vigilância Sanitária de medicamentos no Brasil.....	02
1.2 O papel da Farmacopéia.....	06
1.3 Os Laboratórios Oficiais .....	07
1.3.1 O Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA).....	08
1.4 As modalidades de análises .....	08
1.4.1 Apreensão por denúncias .....	09
1.5 A avaliação analítica e a monografia oficial.....	09
1.6 Tipos de Medicamentos.....	11
1.7 Ineficácia Terapêutica .....	12
1.8 Alguns fatores físico-químicos que podem afetar a biodisponibilidade de fármacos .....	13
1.8.1 Forma cristalina ou amorfa.....	13
1.8.2 Isomeria .....	16
1.8.3 Tamanho de partícula .....	19
1.8.4 Higroscopicidade .....	19
1.8.5 Coeficiente de partição .....	19
1.8.6 Solubilidade .....	20
1.9 Outros fatores que podem afetar a biodisponibilidade de fármacos .....	20
1.10 Justificativa .....	21
<b>2 OBJETIVO</b> .....	23
2.1 Objetivo Geral.....	23
2.2 Objetivo específico .....	23

<b>3 METODOLOGIA</b> .....	24
3.1 Tipo de estudo .....	24
3.2 Levantamento dos dados .....	24
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	26
4.1 Universo amostral .....	26
4.2 Avaliação dos dados .....	27
4.3 Princípios ativos de maior incidência .....	36
4.3.1 Captopril .....	37
4.3.2 Maleato de Enalapril .....	37
4.3.3 Carbamazepina .....	38
4.3.4 Cloridrato de Bupivacaína .....	38
4.4 Registro de medicamentos .....	40
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	42
<b>6 PERSPECTIVAS</b> .....	43
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	44

## 1 – INTRODUÇÃO

Do ponto de vista sanitário, a manutenção da qualidade do medicamento significa a garantia de que o mesmo apresentar-se-á sempre seguro e eficaz em consonância com as evidências constantes na literatura e nos dados apresentados às autoridades quando de seu registro. Um desvio de qualidade pode significar uma perda de eficácia ou de segurança, expondo o paciente a riscos desnecessários. Do ponto de vista produtivo, faz-se importante controlar a qualidade do medicamento para garantir suas características repetidas de maneira uniforme a cada lote de produção. A possibilidade de ocorrer modificações no medicamento acabado e, conseqüentemente, prejudicar a qualidade do medicamento a ser dispensado, mesmo dentro de seu prazo de validade, deve ser levada em consideração e estudada pelo fabricante do medicamento (COSTA, 2005).

Atualmente o controle de qualidade sob regime da Vigilância Sanitária é feito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pelos Órgãos de Vigilância Municipais e Estaduais em conjunto com os laboratórios oficiais: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e os Laboratórios Centrais de Saúde Pública dos Estados, que atuam como fonte geradora de informações capaz de desencadear ações de vigilância sanitária. A análise realizada por estes laboratórios pode gerar dados que elimine, diminua ou previna riscos à saúde (SILVA, 2000). O direito a saúde está garantido na Constituição Federal de 1988, que o define como “direito de todos e dever do Estado” (BRASIL, 1988).

O INCQS atua como laboratório de referência nacional para o controle da qualidade de produtos e serviços vinculados à Vigilância Sanitária e constitui-se num dos alicerces do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, desempenhando importante papel na proteção da população contra as situações de risco e os fatores nocivos associados à produção e à comercialização de produtos e serviços vinculados à saúde. O controle de qualidade de medicamentos é uma das ações de vigilância sanitária e pode ser definido como o conjunto de

medidas destinadas a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, verificando a conformidade do produto quanto à integridade, identidade, atividade, pureza e eficácia de acordo com as especificações de qualidade. Assim, a não determinação da fonte de agravo das denúncias de medicamentos com suspeita de ineficácia terapêutica, uma vez que os resultados analíticos foram satisfatórios, acarreta na diminuição da eficiência da ação de vigilância sanitária, tanto na proteção como na promoção da saúde da população (INCQS, 2009).

### **1.1 – Um breve histórico sobre Vigilância Sanitária de medicamentos no Brasil**

Quando se faz um retrospecto sobre a história e o aparecimento dos primeiros produtos para fins terapêuticos, observa-se que o homem primitivo era tanto o produtor quanto o consumidor. Mais tarde, com o posterior desenvolvimento, o homem que produzia passou a vender seus produtos a outros, separando-se assim o produtor do consumidor. Com a revolução industrial surgiu a necessidade do intermediário ou comerciante. O tamanho cada vez maior das empresas exigiu um tipo diferente de organização. Um só indivíduo já não era capaz de controlar a qualidade. Foi assim desenvolvendo-se a inspeção com o auxílio da estatística (SANTORO, 1988).

No Brasil, as atividades de vigilância sanitária tiveram início no século XVI e acompanharam o modelo existente em Portugal. Com a chegada da família real, em 1808, intensificou-se o fluxo de embarcações, passageiros e mercadorias e com isso fez-se necessário aumentar o controle sanitário para evitar epidemias de doenças e também criar condições de aceitação dos produtos brasileiros no mercado internacional. Mas foi só com a instauração da República, em 1889, é que se observou a organização das administrações sanitárias estaduais e em 1897 foi criada a Diretoria Geral de Saúde Pública (DGSP) que foi substituída em 1920 pelo Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP) (COSTA & ROZENFELD, 2000).

No período correspondente a 1930, Costa & Rozenfeld (2000) relatam que foi evidenciado um aumento no desenvolvimento da indústria químico-farmacêutica e de agrotóxicos, principalmente devido à II Guerra Mundial, e em consequência houve intensa produção normativa e legal. As estruturas de saúde pública passaram por várias reformas, com a criação e especialização de órgãos e ampliação das suas funções. O Instituto Oswaldo Cruz, além de pesquisar e fabricar produtos farmacêuticos passou a realizar exames laboratoriais, inclusive os relacionados ao controle sanitário de produtos químico-farmacêuticos.

O período seguinte à queda de Getúlio Vargas (1945) se destacou pelo intenso movimento de entrada de capital estrangeiro, inclusive o da indústria químico-farmacêutica que passou a ser regulada pelo Decreto nº 20.397/1946. Apesar da preocupação com a nocividade dos produtos, o conteúdo normativo deste Decreto estava intensamente voltado para legalização das atividades e para regulamentar a concorrência entre os fabricantes (COSTA & ROZENFELD, 2000).

Em 1953 foi criado o Ministério da Saúde e no ano seguinte, a fim de se realizar análises e estabelecer padrões, criou-se o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM), que em 1961 incorporou a área de alimentos, passando a ser denominado Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA) (COSTA & ROZENFELD, 2000).

De acordo com Costa & Rozenfeld (2000), a legislação editada após 1960 foi influenciada pela ocorrência de graves denúncias na área de alimentos e medicamentos: as mortes por consumo de peixes contaminados com mercúrio no Japão, as mortes de animais que se alimentavam de ração com aflatoxinas, a revelação da contaminação da carne brasileira com anabolizantes, o nascimento de bebês mal formados em virtude do uso da talidomida. Em 1961 foi regulamentado o Código Nacional de Saúde que estabelecia normas gerais sobre defesa e proteção à saúde.

A criação da Central de Medicamentos (CEME), em 1971, teve o propósito de regular a produção e distribuição de medicamentos, além de efetivar no país um sistema de farmacovigilância. Mundialmente havia uma

preocupação com os efeitos do lançamento no mercado de inúmeros fármacos com pouco conhecimento toxicológico. Nesse período também ocorreu importante revisão da legislação sanitária, com a edição de leis e decretos que vigoram até os dias de hoje. Entre essas leis, destacam-se a Lei nº 5.991/1973 que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e define medicamento como “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” e a Lei nº 6.360/1976 que fundamentada no controle de qualidade, consagrou a Vigilância Sanitária como atividade permanente. Esta lei define controle de qualidade como “conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos abrangidos por esta Lei, que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade” e representou um marco importante no processo de conformação da vigilância sanitária de produtos farmacêuticos. A partir de uma concepção mais abrangente para além do conceito de fiscalização, a vigilância sanitária foi estabelecida nesta lei como ação permanente e rotineira dos órgãos de saúde. Um destaque que a diferenciou dos regulamentos anteriores deve-se ao fato de ter incorporado a preocupação com o medicamento e demais produtos, atentando para a qualidade, eficácia e segurança. Várias reformulações na chamada lei de Vigilância Sanitária vêm sendo incorporadas, em resposta às necessidades que vêm surgindo ao longo do tempo, devido às inovações tecnológicas industriais do ramo farmacêutico (COSTA & ROZENFELD, 2000; BRASIL, 1973; BRASIL, 1976).

A década de 1980 se caracterizou pelo movimento em direção ao exercício da cidadania e em 1988 a Constituição Federal afirmou ser a saúde um direito de todos e destacou as atribuições da Vigilância Sanitária como obrigação do Estado (COSTA & ROZENFELD, 2000; BRASIL, 1988).

Na segunda metade dos anos de 1990 surgem no mercado uma grande quantidade de produtos falsificados e comércio ilegal de medicamentos. Esta situação impulsionou a edição de muitas normas para melhorar a qualidade dos

produtos e uma reformulação no modelo institucional, culminando com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (COSTA & ROZENFELD, 2000).

A qualidade do medicamento é algo que se obtém como resultado da consideração de todos os fatores que, de uma maneira ou outra, entra na concepção, desenvolvimento, produção, distribuição e uso do fármaco. Atualmente é cada vez maior a preocupação de assegurar-se a administração de medicamentos eficazes e inócuos (SANTORO, 1988).

O controle de qualidade no medicamento propriamente dito é um processo bastante complexo pela própria natureza das amostras. Para que se possa ter confiabilidade nos resultados de uma análise, várias considerações devem ser feitas em relação à amostra, ao método empregado e ao analista. Em relação à amostra, devem ser considerados alguns parâmetros como: conteúdo do princípio ativo dentro dos limites experimentais; uniformidade de conteúdo em cada dose; ausência de contaminantes, incluindo a contaminação cruzada com outros fármacos; manutenção da potência, eficácia terapêutica e aspecto até o momento do uso; liberação do ingrediente ativo de tal maneira que seja exercida a máxima disponibilidade biológica (SANTORO, 1988).

Em outras palavras, qualidade significa cumprimento de especificações. As especificações da qualidade dos produtos farmacêuticos, desde a matéria-prima até a embalagem, e, conseqüentemente, de todos os insumos utilizados na fabricação de formas farmacêuticas, é competência exclusiva das farmacopéias. Essas especificações regulam as relações com o comércio exterior (importação e exportação), como requisitos de qualidade da matéria-prima e especificações farmacêuticas produzidas no país, servindo, ainda, de parâmetro para ações legais da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (BITTENCOURT, 1997).

Especificar as matérias-primas e as técnicas utilizadas na preparação de medicamentos é prática tão antiga como a própria história do uso de produtos para fins terapêuticos. Com o advento da escrita, as farmacopéias – livro que descreviam as matérias-primas, as fórmulas as indicações e as posologias das

drogas – passaram a ser o cofre desse saber, e ganharam autoridade, embora de uso não obrigatório (SILVA, 2000).

No Brasil, até a Independência, em 1822, usava-se a farmacopéia portuguesa de 1794. Mas com a influência do positivismo passou-se a adotar a Farmacopéia francesa a partir de 1837. A obrigatoriedade legal do uso da farmacopéia, porém, só se estabeleceu através do Decreto nº 828/1851. O artigo 45 desse decreto estabelecia que “... *para a preparação dos remédios officinaes seguir-se-á a pharmacopeia franceza, até que esteja composta uma pharmacopeia brasiliense...*” (SILVA, 2000).

A primeira Farmacopéia Brasileira foi aprovada pelo Decreto nº 17.509/1926. Esse Decreto estabelecia a obrigatoriedade do uso da mesma na elaboração e no controle de medicamentos, o que só aconteceu em 1929 (SILVA, 2000).

## **1.2 - O papel da Farmacopéia**

Os métodos e limites farmacopéicos não são estabelecidos com o intuito de garantir a qualidade total de um determinado insumo ou produto. Sua finalidade é, simplesmente, a de criar exigências que estes insumos ou produtos devem cumprir para adequar-se à qualidade farmacopéica. Esta última, por outro lado, também não constitui necessariamente um requisito nacional de qualidade. A qualidade farmacopéica implica que um determinado produto e matérias-primas encontram-se integralmente dentro dos limites de todos os ensaios recomendados, tanto para procedimentos laboratoriais gerais, quanto para técnicas específicas de controle do produto. Do ponto de vista da segurança do consumidor, entretanto, o cumprimento integral dos requisitos nem sempre é suficiente, visto que as especificações farmacopéicas não dizem respeito às boas práticas de fabricação, aos ensaios pré-clínicos e clínicos e aos ensaios de estabilidade. A utilização de requisitos farmacopéicos pelo produtor não é obrigatória e sim indicação de requisitos de qualidade cujo cumprimento poderá ser avaliado oficialmente no ato do registro ou quando for submetido a controles

laboratoriais pelos órgãos governamentais em qualquer momento do prazo de validade do produto (ROSENBERG & SILVA, 1997).

### **1.3 - Os Laboratórios Oficiais**

Os Laboratórios Oficiais (L.O.) tem como principal função, a avaliação analítica para fornecer subsídios e elucidar dúvidas quanto à qualidade mínima dos produtos sujeitos à vigilância sanitária. Como órgãos de controle oficial da qualidade de insumos e de proteção à saúde, devem manter posição neutra e objetiva que concilie os interesses e a defesa do consumidor com o desenvolvimento de uma indústria moderna e eficiente e, ao mesmo tempo, forneça dados imprescindíveis à execução dos programas de vigilância sanitária, tanto no nível federal quanto nos níveis estaduais e municipais de saúde (SILVA, 2000).

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), em parceria com a Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública, coordena a Rede Nacional de Laboratórios Oficiais de Controle de Qualidade em Saúde. Nos estados e municípios, atua em parceria com os serviços locais de vigilância sanitária na criação e execução de programas de análise e monitoramento (FIOCRUZ, 2009a).

O INCQS foi incorporado à Fundação Oswaldo Cruz em 1978 em substituição ao Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA) e teve sua nova instalação oficialmente inaugurada em 1981, como parte do processo de desenvolvimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) (FIOCRUZ, 2009a).

O INCQS como membro integrante do Sistema de Vigilância Sanitária Brasileira, tem como responsabilidade as ações tecnológicas e normativas correspondentes ao controle e fiscalização de produtos e substâncias de interesse para a saúde verificando o cumprimento da legislação. Estão no escopo de sua competência: executar análises laboratoriais previstas na legislação sanitária ou por demanda de órgãos oficiais; desenvolver, adequar ou

implantar metodologias analíticas aplicadas à verificação da qualidade de produtos de saúde; avaliar tecnicamente e emitir pareceres sobre requerimento de registro de produtos para o Ministério da Saúde (INCQS, 2009).

### **1.3.1 – O Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA)**

Com a necessidade de os Laboratórios Oficiais informatizarem o fluxo operacional de análise e possuírem uma forma de gerenciar as atividades de controle da qualidade de produtos sujeitos à vigilância sanitária, foi desenvolvido o Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA), que permite o acompanhamento das análises de produtos, desde a sua chegada ao Laboratório até a liberação do laudo de análise, além de permitir o levantamento de dados históricos e demais relatórios gerenciais, o que possibilita uma avaliação detalhada de informações provenientes das análises de produtos (FIOCRUZ, 2009b).

## **1.4 – As modalidades de análises**

São três as modalidades de análise previstas em lei: análise prévia, análise de controle e análise fiscal. Cada uma dessas análises está sempre relacionada a um momento do ciclo da fiscalização. A primeira avalia a eficácia e a segurança do produto, e se dá no momento da avaliação da concessão do registro; a segunda se refere à avaliação da capacidade de produzir, de acordo com os termos concedidos no registro; a terceira avaliará a capacidade de se seguir produzindo, conforme o estabelecido nos termos do registro, durante toda a vida útil do produto (SILVA, 2000). Esta última corresponde à rotina da fiscalização, para apuração das fontes de agravo, fortuitas ou eventuais, sendo a modalidade mais praticada pelos fiscais através de apreensões e que será objeto de estudo do presente trabalho.

Os medicamentos chegam para a análise no INCQS através de apreensões fiscais por programas de análise com a ANVISA, Vigilâncias

Estaduais ou Municipais, enviadas pelos Laboratórios Centrais, para análise em processos judiciais ou através de apreensões de denúncias de possíveis irregularidades, feitas por usuários ou por profissionais de saúde.

#### **1.4.1 - Apreensão por denúncias**

A denúncia é uma fonte importante de informação para todos os órgãos envolvidos na fiscalização, pois assumem uma relevância importante no contexto da Saúde Pública, já que a suspeita de irregularidade do produto está latente e a veracidade da denúncia necessita ser elucidada (BEZERRA, 2000). O fato gerador da denúncia deve ser devidamente apurado pelo fiscal, para se verificar a procedência, ou não, da denúncia. Uma denúncia bem apurada, com relato circunstanciado, poderá permitir uma abordagem laboratorial incisiva sobre as possíveis fontes de agravo, e dará agilidade ao processo de elucidação dos fatos. Em alguns casos de denúncia, a elucidação do problema vai além da avaliação analítica executada pelo laboratório oficial, pois as possíveis causas são inúmeras: falta de estabilidade do produto, defeitos ou impropriedades na embalagem, condições impróprias de transporte e/ou armazenamento, etc; nesse caso pode ser necessária uma investigação conjunta dos agentes fiscais e o produtor (SILVA, 2000).

#### **1.5 - A avaliação analítica e a monografia oficial**

Os resultados das análises laboratoriais irão nortear as ações fiscalizadoras dando subsídios para dirimir dúvidas quanto à qualidade mínima de produtos sujeitos à vigilância sanitária. Essas análises são realizadas de acordo com normas contidas em compêndios oficiais e contribuirão para elucidar possíveis irregularidades. As normas oficiais devem incorporar o padrão mínimo de qualidade suficiente, no entender do Estado, para a aceitação do produto tendo em vista as tecnologias de produção em uso no país (SILVA, 2000).

O conjunto de normas aplicadas à avaliação analítica chama-se Monografia Oficial cujo objetivo é estabelecer padrões para a tomada de decisão quanto a aceitação ou a recusa de produtos (SILVA, 2000). O Decreto nº 79.094/1977, que regulamenta a Lei nº 6360/1976, in instrumento legal maior sobre vigilância sanitária de produtos, diz, no Artigo 158: “Para efeito de fiscalização sanitária os ensaios e análises destinados a verificação de eficiência da fórmula, serão realizados consoantes as normas fixadas pelo laboratório de controle do Ministério da Saúde” (BRASIL, 1976; BRASIL, 1977). Estas normas incluem, além da Farmacopéia Brasileira, Normas Técnicas publicadas no Diário Oficial da União (DOU) e, dependendo do produto, normas formalmente adotadas pelos laboratórios oficiais. A RDC nº 37/2009 estabelece que, na ausência de monografias oficiais inscritas na Farmacopéia Brasileira, poderá ser adotada monografia oficial, última edição, de um dos seguintes compêndios internacionais: Farmacopéia Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Européia, Francesa, Internacional, Japonesa, Mexicana e Portuguesa (BRASIL, 2009). É importante lembrar, entretanto, que as monografias oficiais são consideradas como padrão mínimo de qualidade para a aceitação do produto, objetivando assegurar a eficácia e a segurança do mesmo. Significa dizer que, no mínimo, os ensaios nelas inscritos, deverão ser realizados, sem detrimento de outros testes que o laboratório julgue necessário para elucidar denúncias de sinistros ou qualquer outra irregularidade. Excetua-se do cumprimento integral das monografias oficiais os programas específicos de monitoramento ou fiscalização, assim como denúncias apuradas que permitem direcionar os ensaios para aqueles mais diretamente vinculados às causas da denúncia. Este também será o caso daqueles para os quais não exista nenhuma monografia oficial disponível (FIOCRUZ, 2009c).

O alvo principal da avaliação laboratorial da Vigilância Sanitária é a realização de testes que se relacionam com a segurança dos produtos. Ou seja, é a verificação da presença de determinados contaminantes, ou sua quantificação, nos casos de limites pré-estabelecidos na Monografia Oficial. Os testes relacionados com a eficácia do produto, de um modo geral, se restringem

a identificação e a quantificação da(s) substância(s) que, segundo se declara no registro, tem esta função (SILVA, 2000).

A Lei nº 6.360/1976 define controle de qualidade como o “conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos abrangidos por esta Lei que satisfaçam as normas de atividades, pureza, eficácia e inocuidade” (BRASIL, 1976). Não é função do Laboratório Oficial (L.O.) garantir a qualidade de qualquer linha de produção ou realizar controle de qualidade; estas são funções do fabricante. Por isso, o termo mais apropriado para definir a função do L.O. não seria controle de qualidade, e sim avaliação da qualidade analítica ou avaliação laboratorial, entendida como a que se deve efetuar para se assegurar a qualidade mínima de um produto ao chegar ao consumidor (SILVA, 2000).

Quando uma apreensão entra no L.O., são várias as incógnitas de difícil elucidação. Desconhece-se o processo de síntese da matéria-prima utilizada e se supõe que a mesma tenha a qualidade estabelecida na Monografia Oficial, fundamental para a qualidade do produto final. Em geral não se repetem, no produto acabado, como exemplo, os testes de contaminantes previstos para a matéria-prima (SILVA, 2000).

As normas vêm sofrendo sucessivas revisões com o intuito de acompanhar o conhecimento científico do risco e o desenvolvimento tecnológico da produção. Entretanto, é importante lembrar que existe uma defasagem muito grande entre as descobertas científicas e a elaboração de normas, que por dependerem de negociações políticas, só absorvem o conhecimento científico muito tempo depois. Falta, na Legislação Sanitária, explicar que, na ausência de um teste específico para elucidação de agravos à saúde, prevalecerão os últimos conhecimentos científicos sobre o assunto (SILVA, 2000).

## **1.6 – Tipos de Medicamentos**

No Brasil os medicamentos alopáticos de origem sintética e semi-sintética são divididos em três categorias quanto ao registro junto a ANVISA,

medicamento referência, genérico e similar. Segundo a Lei nº 9.787/1999 medicamento referência é o “produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro”. Medicamento genérico é o “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável..., comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI”, onde DCB é a Denominação Comum Brasileira e DCI é a Denominação Comum Internacional. Já o medicamento similar é “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica..., do medicamento de referência..., devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca” (BRASIL, 1999).

A equivalência terapêutica dos medicamentos genérico e similar é testada por meio de estudos *in vitro* (equivalência farmacêutica) e estudos *in vivo* (bioequivalência para medicamento genérico e biodisponibilidade relativa para medicamento similar), garantindo desta forma a mesma qualidade, segurança e eficácia do respectivo medicamento referência (CAPUCHO, 2008).

### **1.7 – Ineficácia terapêutica**

Apesar da política nacional de medicamentos assegurar qualidade, eficácia e segurança, medicamentos contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração e forma farmacêutica não necessariamente apresentam o efeito terapêutico na mesma intensidade, por exemplo, alterações na rota de síntese podem provocar alterações nas características físico-químicas do fármaco e das substâncias empregadas na formulação, podendo ter influência significativa na biodisponibilidade do princípio ativo, comprometendo a eficácia do medicamento (BRASIL, 1998; ZHANG *et al.*, 2004).

No Brasil, segundo a Lei nº 9.787/1999, o termo biodisponibilidade “indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo a partir de uma

forma de dosagem, através de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina” (BRASIL, 1999).

Os fármacos devem ser liberados da forma farmacêutica na quantidade apropriada e de modo que o início e a duração de sua ação sejam os desejados. Assim, é de grande importância que as características inerentes ao fármaco, a presença de excipientes que favoreçam ou dificultem a dissolução e as técnicas de fabricação empregadas sejam bem desenvolvidas, estabelecidas e controladas. Estes fatores devem ser vastamente estudados durante o desenvolvimento farmacotécnico do produto (ANSEL *et al.*, 2000).

O ensaio de dissolução é uma ferramenta importante na indústria farmacêutica e adequadamente realizado serve para orientar o desenvolvimento de formulações e monitorar o processo de fabricação. Dissolução pode ser definida de forma simplificada como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo (SKOUG *et al.*, 1997).

As características físico-químicas de uma substância farmacêutica podem afetar a dissolução, e conseqüentemente a segurança do produto, sua eficácia e sua estabilidade, portanto devem ser consideradas no desenvolvimento do produto. Vários fatores podem alterar a desagregação da forma farmacêutica e a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua disponibilidade (OCHOA *et al.*, 2001; ANSEL *et al.*, 2000).

## **1.8 – Alguns fatores físico-químicos que podem afetar a biodisponibilidade de fármacos**

### **1.8.1 – Forma cristalina ou amorfa**

A estrutura cristalina dos fármacos pode ser alterada durante sua síntese através de etapas específicas como precipitação e cristalização ou durante as operações para a obtenção da forma farmacêutica (MARTIN & VILADROSA, 2000).

Deve ser feito, por esse motivo, o controle da forma cristalina do fármaco durante os vários estágios do desenvolvimento, pois qualquer alteração na forma dos cristais pode alterar a biodisponibilidade do medicamento. As formas cristalinas comuns encontradas são os polimorfos e os solvatos. Os polimorfos têm a mesma composição química, mas são diferentes na estrutura interna, e conseqüentemente, possuem propriedades físico-químicas diferentes. Os solvatos, conhecidos também como pseudopolimorfos, são sólidos cristalinos que contêm moléculas de solventes dentro da estrutura cristalina. Se o solvente incorporado for a água, o solvato é chamado de hidrato (VIPPAGUNTA *et al.*, 2001).

Os fármacos ocorrem não só na forma cristalina identificável, mas também como partículas amorfas sem estrutura definida, podendo influenciar na estabilidade química e na atividade biológica (ANSEL *et al.*, 2000).

Quando se comparam as formas cristalinas e amorfas, espera-se que a amorfa seja menos estável quimicamente e mais solúvel que a forma cristalina. Isso se dá devido aos cristais apresentarem menor energia livre, enquanto que na forma amorfa, a ausência de uma rede cristalina tridimensional proporciona maior mobilidade molecular. A energia cinética decorrente das diferentes formas de cristalização (amorfas, polimorfos ou solvatos) é responsável pelas diferenças na solubilidade e velocidade de dissolução (ANSEL *et al.*, 2000).

Alguns polimorfos apresentam-se na forma metaestável, que é uma forma menos estável. Seu uso na produção de um medicamento poderia resultar numa velocidade de dissolução maior do que a da forma cristalina mais estável, mas alguns problemas na formulação poderiam surgir, pois a forma mais metaestável pode ser convertida na mais estável. Caso a alteração ocorra antes de expirar o prazo de validade, isso poderia resultar em diferenças na biodisponibilidade do fármaco (ANSEL *et al.*, 2000; SHARGEL & YU, 1980).

Desta forma, diferentes formas polimórficas apresentam significantes diferenças em suas propriedades físicas, se comportando como entidades químicas diferentes. Assim, ponto de fusão, densidade, compressibilidade, solubilidade e velocidade de dissolução são freqüentemente muito diferentes

para cada polimorfo. Essas diferenças têm importantes efeitos no processamento dos fármacos em produtos farmacêuticos e podem ter implicações na absorção da forma ativa de um fármaco e interferir na dosagem correta do mesmo, por afetar a velocidade de dissolução (VIPAGUNTA *et al.*, 2001).

A exposição a mudanças de temperatura, pressão e umidade relativa ocorre frequentemente durante processos tecnológicos, tais como secagem, granulação, moagem e compressão. O estresse aplicado aos cristais durante esses processos farmacêuticos pode causar alterações na estrutura dos cristais e contribuir para a desordem nos mesmos, afetando as propriedades físicas do fármaco (VIPAGUNTA *et al.*, 2001).

Na área farmacêutica, há um relevante número de princípios ativos farmacêuticos que apresentam polimorfismo: 63% dos barbitúricos, 67% dos esteróides e 40% das sulfonamidas (WELLS, 2005).

A avaliação da estrutura cristalina de fármacos é caracterizada por um conjunto de metodologias, pois não há um sistema universal para investigar o polimorfismo de fármacos aplicável a todas as substâncias existentes (KALINKOVA, 1999).

Um método muito adequado para detectar a presença de polimorfos é a difração de raios X (DRX) em pós. Uma vez detectada a presença de polimorfos, outras técnicas, tais como absorção por espectroscopia de estado sólido (infravermelho, Raman e ressonância magnética nuclear), cristalografia, microscopia e métodos de análise térmica, tais como calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise termo-gravimétrica (TGA), podem ser empregados para futura caracterização do polimorfo (AGUIAR, 1999; KALINKOVA, 1999; VIPAGUNTA *et al.*, 2001; BUCKTON, 2005).

É importante ressaltar que as farmacopéias amplamente utilizadas no mundo inteiro, apesar de mencionarem o polimorfismo como característica de algumas matérias-primas em suas monografias, não indicam procedimentos específicos para verificação desses polimorfos como parte integrante dos testes de identificação. Assim, prevalecerão os últimos conhecimentos científicos sobre

o assunto, especialmente no caso de fármacos com polimorfos já confirmados pela literatura e que apresentam diferenças na solubilidade das diferentes formas polimórficas, particularmente quando o fármaco é pouco solúvel (CAPUCHO, 2008; BRITISH, 2009; ICH,1999).

A avaliação do polimorfismo no produto acabado é, na maioria das vezes, um procedimento bastante complexo, já que no processo de extração do fármaco pode-se alterar a forma do polimorfo. Para um fármaco em uma forma farmacêutica sólida que se conheça a existência de formas polimórficas com solubilidades significativamente diferentes, um ensaio de dissolução adequadamente realizado pode ser bastante útil na avaliação dessas formas polimórficas, e conseqüentemente na segurança do produto, sua eficácia e sua estabilidade (BRITISH, 2009).

Atualmente no Brasil, para o registro de medicamentos genéricos e medicamentos similares, é preconizado que o solicitante do registro apresente documentação do fabricante do fármaco contendo informações sobre a existência de polimorfos na matéria-prima utilizada na produção dos medicamentos, a metodologia analítica adotada e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfos do fármaco (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b).

### **1.8.2 – Isomeria**

Isômeros são compostos que possuem os mesmos constituintes atômicos, porém suas disposições na molécula são diferentes, conferindo conseqüentemente características químicas diversas. Os isômeros possuem diferentes classificações de acordo com esta distribuição atômica (isômeros de função, de cadeia, etc) (LIMA, 1997).

Estereoisômeros são aqueles isômeros cujos átomos ou grupos de átomos possuem uma distribuição espacial diferente na molécula. Eles podem ser divididos em geométricos ou ópticos. Os isômeros geométricos são estereoisômeros que não apresentam atividade óptica (capacidade que certas

substâncias possuem de desviar o plano da luz polarizada) e sua terminologia é designada (Z) (do mesmo lado) e (E) (lados opostos) para descrever sua posição espacial. Isômeros ópticos são aqueles que apresentam atividade óptica, possuindo centros quirais ou centros assimétricos (LIMA, 1997; SOLOMONS, 2000 ).

As moléculas com um elemento de quiralidade apresentam enantiomeria. Os enantiômeros são estereoisômeros relacionados entre si por uma simetria em relação a um plano e possuem as mesmas características físicas, como solubilidade ou ponto de fusão. As moléculas que apresentam dois ou mais elementos de quiralidade apresentam a diastereoisomeria. Diastereoisômeros não são enantiômeros e podem apresentar diferentes propriedades físicas e também químicas. Os enantiômeros apresentam desvios polarimétricos opostos de mesma magnitude, se o desvio for para a direita ela será dextrorrotatória adotando o sinal (+) ou *d*, se for para a esquerda, levorotatória e adota o sinal (-) ou *l* (LIMA, 1997).

Misturas contendo igual quantidade de enantiômeros são chamadas de misturas racêmicas (ou racematos) e são opticamente inativas. A falta de atividade óptica, neste caso, é decorrente do fato de que enquanto um dos enantiômeros desvia o plano da luz para um determinado valor, o seu par o desvia, na mesma proporção, na direção exatamente oposta, anulando o resultado final (LIMA, 1997).

O exemplo mais trágico de conseqüências terapêuticas resultantes da administração de mistura racêmica é o da talidomida. Quando o fármaco foi usado, ambos enantiômeros produziram a atividade terapêutica desejada (sedação branda para náusea), mas somente um dos enantiômeros foi responsável pelo efeito teratogênico (CALDWELL , 1995).

Nesse caso, em que um isômero possuiu o efeito terapêutico enquanto o outro foi responsável pelo efeito não desejável, a decisão de uma mistura racêmica ir para o mercado ao invés do fármaco enantiomericamente puro deveria ser precedida de estudos clínicos do fármaco para isômeros separados a fim de justificar a decisão tomada (KRSTULOVIC, 1989).

A possibilidade de um enantiômero racemizar em solução permite que ocorra o fenômeno da inversão quiral. Esta característica conduz a uma aceitação da comercialização de fármacos estereoisoméricos na forma de recemato (LIMA, 1997).

Os enantiômeros de fármacos quirais podem variar em suas interações com o meio quiral. Como resultado, diferenças podem ocorrer na farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade desses enantiômeros, sendo possíveis diferentes interações, como: dois enantiômeros podem ter eficácia e toxicidade idênticas qualitativa e quantitativamente; enantiômeros podem ter os mesmos efeitos terapêuticos e tóxicos, mas diferem em magnitude desses efeitos; um dos enantiômeros pode possuir toda atividade farmacológica, e o outro pode ser inativo biologicamente ou apresentar atividade indesejável; ambos enantiômeros podem ser farmacologicamente ativos, mas qualitativamente diferentes em efeitos terapêuticos e tóxicos (CALDWELL , 1995; LIMA, 1997; RENTSCH, 2002).

Como os enantiômeros não apresentam diferenças físicas nem químicas, não podem ser analisados pelos métodos comuns, necessitando de técnicas analíticas especiais, tanto do ponto de vista qualitativo quanto quantitativo. Alguns métodos empregados são: polarimetria, ressonância magnética nuclear, cromatografia líquida de alta eficiência e cromatografia gás-líquido com fase estacionária quiral, birrefringência circular óptica rotatória e dicroísmo circular (LIMA, 1997).

De acordo com RENTSCH (2002), os fármacos enantiômeros tornaram-se mais importantes nos últimos 20 - 30 anos, já que 56% dos fármacos são compostos quirais e 88% destes fármacos sintéticos são usados terapêuticamente como racematos.

Atualmente no Brasil, para o registro de medicamentos genéricos e medicamentos similares, é preconizado que o solicitante do registro apresente documentação do fabricante do fármaco contendo informações, no caso de fármacos que apresentam quiralidade, sobre os teores dos estereoisômeros,

cuja proporção de estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b).

### **1.8.3 – Tamanho de partícula**

A velocidade de dissolução de um sólido é diretamente proporcional à área superficial exposta ao líquido solvente. Logo, essa propriedade pode influenciar a desintegração de comprimidos, a velocidade de dissolução *in vivo* e, conseqüentemente, a absorção do princípio ativo (STORPIRTIS *et al.*, 1999).

Um fármaco se dissolverá mais rapidamente quanto maior for a sua área de superfície, ou seja, quanto menor for o tamanho de suas partículas. A área de superfície da partícula pode ter impacto direto na velocidade de dissolução, e conseqüentemente, na biodisponibilidade do composto (ANSEL *et al.*, 2000).

### **1.8.4 – Higroscopicidade**

Higroscopicidade é a capacidade do composto em ganhar ou perder água quando exposto a umidade (STRENG, 1997).

O grau de hidratação de uma molécula de fármaco pode afetar tanto a sua solubilidade quanto seu padrão de absorção. As formas anidras dos fármacos apresentam atividade termodinâmica maior que os hidratos correspondentes e, conseqüentemente, têm maior solubilidade e maior velocidade de dissolução que as formas hidratadas (ANSEL *et al.*, 2000).

### **1.8.5 – Coeficiente de partição**

A capacidade da substância em ser absorvida ou transportada através da membrana está relacionada ao coeficiente de partição, que representa a proporção da distribuição do fármaco em um sistema de duas fases, uma de solvente orgânico e outra, aquosa (STRENG, 1997).

É a medida do caráter lipofílico da molécula, isto é, de sua preferência pela fase hidrofílica ou lipofílica. O fármaco que tem maior afinidade para óleo pode ter pequena liberação e dissolução da base (SHARGEL & YU, 1980).

### **1.8.6 – Solubilidade**

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto e pode ser considerada como um indicador da probabilidade de que se apresentem problemas na biodisponibilidade dos fármacos (ANSEL *et al.*, 2000).

O fármaco deve possuir certa solubilidade aquosa para que tenha eficácia e é preciso estar em forma de solução para que exerça efeito terapêutico. Os compostos relativamente insolúveis têm absorção incompleta ou irregular (ANSEL *et al.*, 2000).

### **1.9 – Outros fatores que podem afetar a biodisponibilidade de fármacos**

Outros fatores, além das propriedades físico-químicas, podem influenciar a farmacocinética e, conseqüentemente, a biodisponibilidade dos fármacos:

- Interações com os excipientes: os excipientes presentes em uma forma farmacêutica podem afetar a dissolução do fármaco e, assim, a velocidade e as quantidades em que estará disponível para ser absorvido (ANSEL *et al.*, 2000).

- Tecnologia de fabricação: os processos envolvidos na fabricação de medicamentos podem influenciar na dissolução e disponibilidade. Aspectos como forma e condições de secagem do granulado, tempo de mistura ou agitação, velocidade e força de compressão também podem alterar significativamente o desempenho da forma farmacêutica no organismo (MANADAS, 2002).

- Fatores fisiológicos e características do paciente: idade, tempo de esvaziamento gástrico, tempo de trânsito intestinal, ingestão de alimentos,

anormalidade ou patologia gastrointestinal (ANSEL *et al.*, 2000; MOURA & REYES, 2002).

- pH gastrointestinal: conhecer o perfil de estabilidade ajuda a evitar ou prevenir a degradação do produto durante a conservação e depois da administração devido ao pH do estômago. Além da estabilidade, o pH do estômago também interfere na ionização dos fármacos, promovendo uma alteração na velocidade e extensão de absorção (MOURA & REYES, 2002).

- Interação com Alimento: alimento ingerido junto com o fármaco também pode influenciar na biodisponibilidade, através da modificação do pH do conteúdo gastrointestinal, esvaziamento gástrico, aumento de trânsito intestinal e ligação direta do fármaco com componentes dos alimentos. Assim, a composição da dieta influencia o tempo de permanência dos fármacos no trato digestivo e, conseqüentemente, aumenta ou diminui a absorção dos mesmos (MOURA & REYES, 2002).

### **1.10 – Justificativa**

O controle de qualidade de medicamentos é uma das ações de vigilância sanitária e pode ser definido como o conjunto de medidas destinadas a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, verificando a conformidade do produto quanto à integridade, identidade, atividade, pureza e eficácia com as especificações de qualidade.

Ao longo da existência do INCQS, o seu Programa de Medicamentos vem analisando produtos em grande parte por denúncias. Em recente levantamento compreendido no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008 sobre o motivo da apreensão dos produtos, verificou-se que cerca de 25% do total de 1320 medicamentos com denúncias deve-se a suspeita de ineficácia terapêutica e em muitos casos não se chegou a encontrar a fonte de agravo, uma vez que os resultados analíticos foram satisfatórios. Sabe-se que existem diversos fatores inerentes à estrutura química do fármaco, relacionados à rota de síntese e características farmacológicas, que podem interferir na eficácia do

medicamento. Os ensaios farmacopéicos muitas vezes não são suficientes para determinar a fonte de agravo, impossibilitando assim uma avaliação adequada no produto final. A não determinação da fonte de agravo, já que os resultados analíticos foram satisfatórios, acarreta na diminuição da eficiência da ação de vigilância sanitária, tanto na proteção como na promoção da saúde.

## **2 – OBJETIVO**

### **2.1 – Objetivo geral**

Avaliar as denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica nas amostras de medicamentos com resultados satisfatórios realizados no INCQS, recebidas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008 e verificar as possíveis fontes de agravo à saúde pública.

### **2.2 – Objetivo específico**

Selecionar do total de denúncias, as notificações com suspeita de ineficácia terapêutica e avaliar os resultados obtidos (satisfatório ou insatisfatório).

Identificar os princípios ativos e o tipo de medicamento (referência, genérico e similar) para as amostras com avaliação final satisfatória.

Identificar qual ou quais os ensaios insatisfatórios para as amostras com avaliação final insatisfatória.

Levantar hipóteses para as principais causas da não determinação da fonte de agravo para os princípios ativos com maiores incidências de resultados satisfatórios, de acordo com a literatura consultada.

Propor estratégias para superação dos problemas identificados.

### **3 – METODOLOGIA**

#### **3.1 - Tipo de estudo**

Foi realizado um estudo retrospectivo, do período compreendido entre janeiro de 2000 a dezembro de 2008, das amostras de medicamentos recebidas pelo INCQS, através do Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA).

#### **3.2 – Levantamento dos dados**

Foram selecionadas todas as notificações do Programa de Medicamentos provenientes de modalidade fiscal compreendidas no período em estudo e foram consultados no SGA os seguintes itens: ano, número da amostra, data de recebimento, nome do produto, nome da empresa, avaliação final (resultado satisfatório ou insatisfatório) e motivo da apreensão.

Foram identificadas todas as amostras de medicamentos com situação fechada (análise concluída) e selecionadas as amostras provenientes de denúncias. Após essa seleção, foram identificadas as amostras com denúncia de suspeita de ineficácia terapêutica e quanto a avaliação final, se obtiveram resultados satisfatórios ou insatisfatórios. Para as amostras que apresentaram avaliação final insatisfatória, foram identificados os ensaios considerados insatisfatórios. E para as amostras que apresentaram avaliação final satisfatória, foram identificados os princípios ativos e o tipo de medicamento (referência, genérico ou similar).

Para os princípios ativos que apresentaram maior incidência de denúncia com suspeita de ineficácia terapêutica, foi realizada revisão de literatura em bases de dados internacionais de literatura especializada. Observando a pertinência de informações sobre polimorfismo e/ou isomeria desses fármacos, foram consultados na base de dados *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scielo* e *ChemWeb*. E para complementação da pesquisa foram pesquisados sites específicos de busca na Internet como *Scirus* e *Scholar Google*.

Baseado nas exigências das legislações vigentes sobre o registro de medicamentos genérico e similar e considerando que dentre os principais fatores que podem interferir na biodisponibilidade dos medicamentos estão o polimorfismo e a isomeria, estes foram os itens escolhidos para avaliação neste estudo (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b).

A metodologia pode ser visualizada na Figura 1:

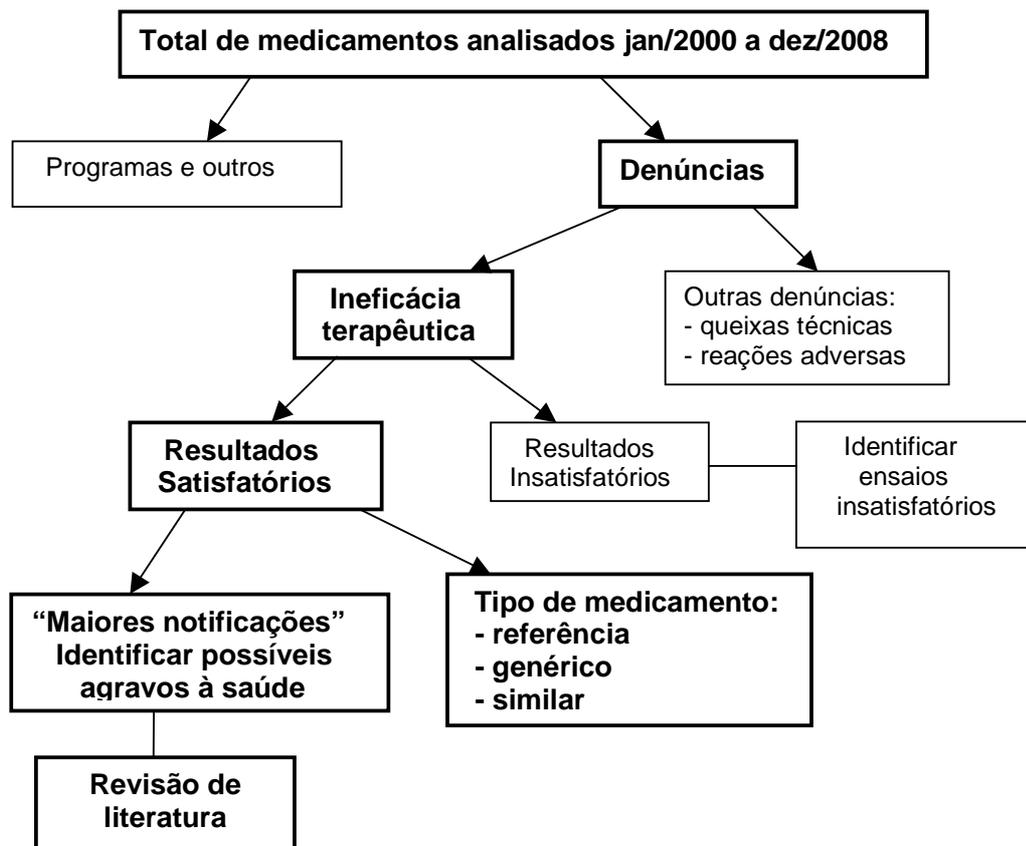


Figura 1: Fluxograma

## **4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **4.1 – Universo amostral**

Para entender e contextualizar as denúncias de ineficácia terapêutica foi necessário entrar em considerações sobre o universo amostral, sua incidência ao longo do período estudado, os resultados laboratoriais obtidos e seu percentual de aprovação.

Reconheceu-se de antemão que não é pretensão deste trabalho esgotar todas as fontes e fatores que influenciam nos resultados obtidos. A idéia é trazer alguns dados quantitativos para uma reflexão sobre os principais motivos que influenciam nos resultados obtidos e seus impactos sobre a saúde da população. Dentro do possível, tentar-se-á apontar nos fármacos mais freqüentes (com maiores incidências) os principais fatores que podem estar relacionados com a não determinação da fonte de agravo.

No período compreendido entre janeiro de 2000 a dezembro de 2008, 2702 medicamentos foram recebidos pelo Departamento de Química do INCQS, sendo que deste total 2338 amostras foram finalizadas (analisadas) e 364 amostras foram canceladas (amostras não analisadas). Como já foi visto na introdução deste estudo, a modalidade de análise fiscal corresponde à rotina da fiscalização, para apuração das fontes de agravo, fortuitas ou eventuais e compõe um dos elementos do conjunto de ações da Vigilância Sanitária (SILVA, 2000). Assim, segundo Bezerra (2000), o cancelamento de uma amostra submetida à análise prevista em lei configura um grande problema de saúde pública, visto que um elo do ciclo da fiscalização deixará de ser realizado e, conseqüentemente, medidas preventivas e corretivas cabíveis no âmbito da Vigilância Sanitária deixarão de ser tomadas. A questão mais relevante para a saúde pública é que o cancelamento acarreta na não elucidação da possível fonte de agravo à saúde da população.

## 4.2 – Avaliação dos dados

Das 2338 amostras analisadas no período estudado, 1018 amostras foram provenientes de programas, o que corresponde a 43,5% do total de amostras analisadas e 1320 amostras provenientes de denúncias, o que corresponde a 56,5% do total de amostras analisadas pelo Setor de Medicamentos do INCQS (Figura 2).

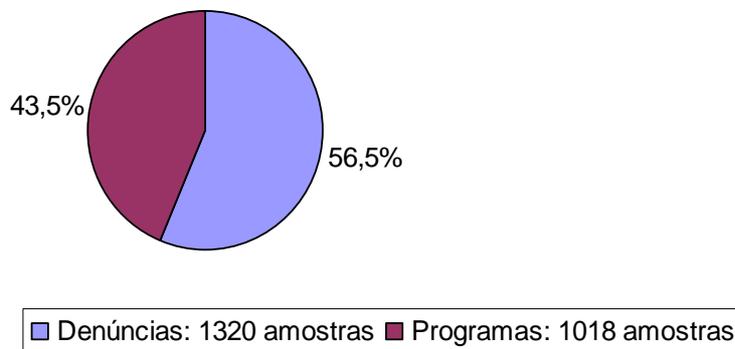


Figura 2. Distribuição percentual das denúncias em relação ao total de amostras analisadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008.

A realização de Programas como o de Monitoramento de Genéricos, o de Monitoramento da Qualidade de Produtos e o da Farmácia Popular faz-se necessário, pois segundo Silva (2000), Programas de apreensão possibilitam um diagnóstico de situação e alimentam o caráter preventivo das ações de vigilância sanitária.

A realização das análises de medicamentos com denúncias de possíveis irregularidades feitas por usuários ou por profissionais de saúde são importantes fontes de informações, pois sendo elucidadas podem direcionar ações de vigilância sanitária e evitar danos incalculáveis para a saúde dos usuários (SILVA, 2000).

A figura 3 representa as amostras provenientes de denúncias em relação ao total de amostras avaliadas por ano no período em estudo.

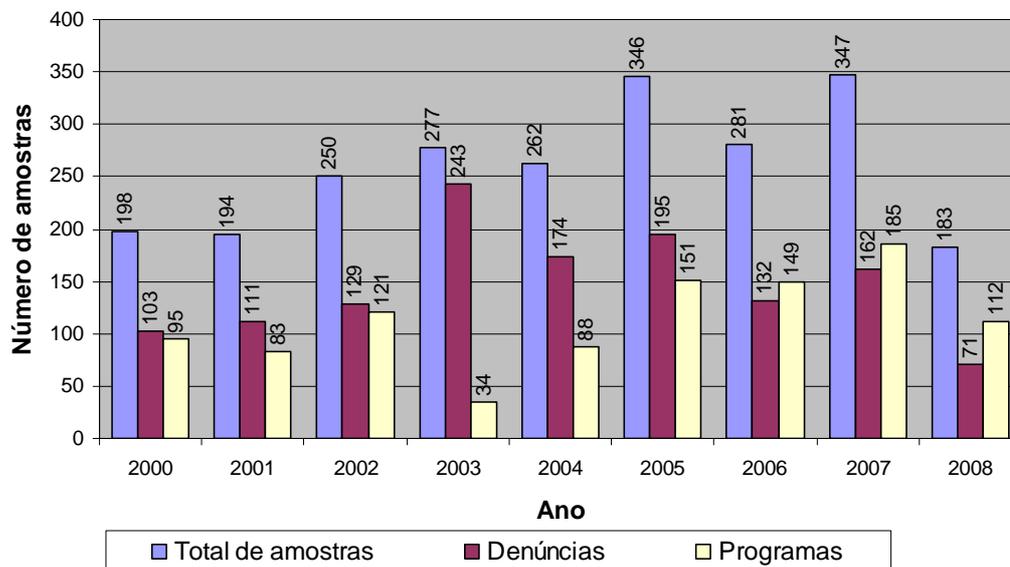


Figura 3. Representação gráfica das denúncias por ano.

Podemos observar que no ano de 2003 houve um aumento no número de denúncias recebidas pelo INCQS. Não se conseguiu detectar um motivo específico para tal acontecimento, porém, segundo Silva (2000), a apreensão por denúncia se restringe ao caráter eventual da ação de fiscalização, assim, este aumento pode estar relacionado ao fato das denúncias serem oriundas de uma demanda espontânea (não programada) e talvez aí esteja a explicação para a oscilação do seu número através dos anos.

No ano de 2008 observa-se que houve uma diminuição no número de medicamentos com denúncias recebidos pelo INCQS. Podem ser feitas algumas considerações para explicar esta diminuição como, por exemplo, melhorias na capacitação técnica-operacional dos LACENS, que possibilitou o atendimento de demandas antes encaminhadas ao INCQS. Entretanto, ensaios de maior complexidade continuam sendo encaminhados para esta Instituição.

Do total de 1320 amostras de medicamentos provenientes de denúncias, 329 amostras foram identificadas com suspeita de ineficácia terapêutica, o que corresponde a 24,9% do total de denúncias (Figura 4). Não foram incluídas no grupo de denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica as amostras de

medicamentos com manipulação, uma vez que as exigências legais para estes medicamentos diferem daquelas aplicadas aos medicamentos industrializados.

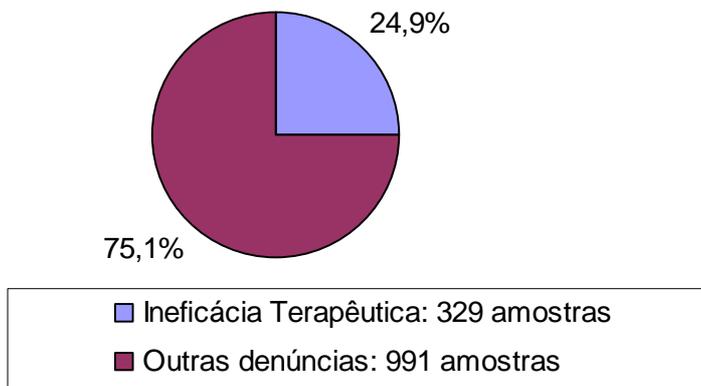


Figura 4. Distribuição percentual das amostras com suspeita de denúncias de ineficácia terapêutica.

Queixas técnicas, reações adversas e suspeita de falsificação foram outros fatores relacionados às denúncias, além da suspeita de ineficácia terapêutica, identificadas na Figura 4 como “outras denúncias”.

A descrição sobre o motivo da apreensão contida na ficha de cadastro do medicamento do Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) e a descrição minuciosa através do Termo de Apreensão sobre os fatos apurados na inspeção devem acompanhar as amostras apreendidas e orientar a abordagem analítica para a elucidação do problema, a cargo do Laboratório Oficial, segundo afirma Silva (2000). Porém, durante a verificação dos fatores relacionados às denúncias das amostras em estudo na base de dados do SGA no INCQS, observou-se que as informações para muitas amostras não estavam suficientemente descritas, sendo necessário recorrer aos respectivos processos. Nestes, em alguns casos, não havia registros claros a respeito dos desdobramentos ocorridos, o que conseqüentemente dificultou o registro dos fatos no SGA, a elucidação do problema através da abordagem analítica e o levantamento qualitativo e quantitativo desses dados. Observou-se também que alguns Termos de Apreensão simplesmente declaravam ser uma análise fiscal, não constando o

motivo da apreensão. Nestes casos, provavelmente a abordagem laboratorial restringiu-se à verificação da conformidade do medicamento frente aos padrões farmacopéicos, não sendo acionada nenhuma estratégia de investigação adicional para dirimir os fatores relacionados às suspeitas de ineficácia terapêutica.

Como já foi dito na introdução deste estudo, são vários os fatores de grande complexidade relacionados às características físico-químicas dos fármacos, características dos excipientes e alterações na tecnologia de fabricação que, se não estiverem bem controlados durante o desenvolvimento do produto, podem ter influência significativa na biodisponibilidade do princípio ativo, comprometendo a eficácia do medicamento (ANSEL *et al.*, 2000). Isso pode ser percebido no grande número de amostras recebidas pelo INCQS com suspeita de ineficácia terapêutica.

A Figura 5 representa as amostras das denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica em relação ao total de denúncias avaliadas por ano.

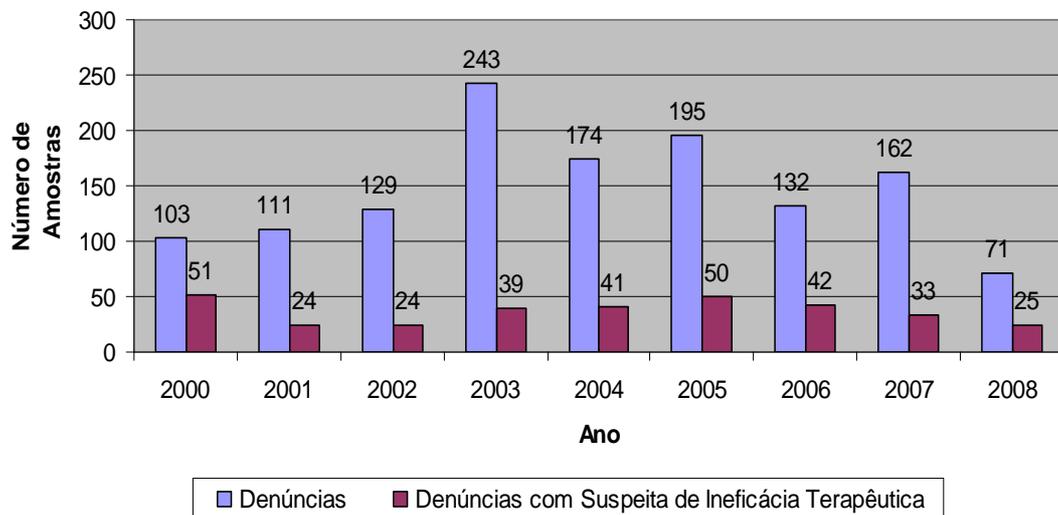


Figura 5. Representação gráfica das denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica por ano.

Como pode ser visto na Figura 6, dentre as 329 amostras de denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica, 236 amostras foram identificadas com avaliação final satisfatória, o que corresponde a 71,7% do total, 93 amostras

tiveram avaliação final insatisfatória, o que corresponde a 28,3% do total das denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica.

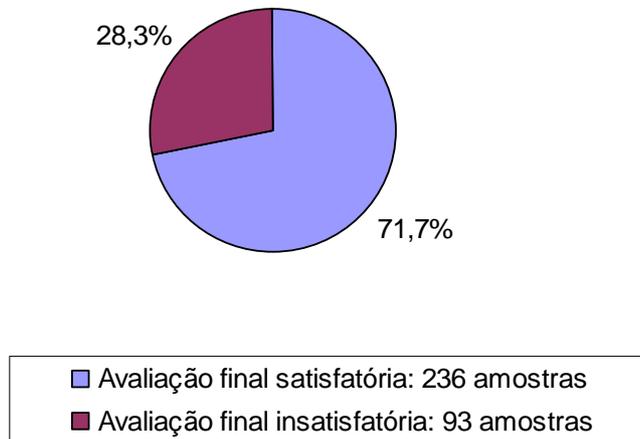


Figura 6. Distribuição percentual dos resultados satisfatórios e insatisfatórios.

Das 93 amostras com avaliação final insatisfatória, observou-se que 37 amostras foram reprovadas somente no ensaio de análise de rótulo, teste este que não avalia a causa da suspeita de ineficácia terapêutica do medicamento, enquanto que as outras 56 amostras foram reprovadas em ensaios descritos em farmacopéias como teor, dissolução e uniformidade de conteúdo, ensaios que podem ter identificado a causa da suspeita de ineficácia terapêutica do medicamento.

Como já foi dito na introdução, existem vários fatores inerentes à estrutura química do fármaco, relacionados à rota de síntese e características farmacológicas que podem interferir na eficácia do medicamento, entretanto, os ensaios constantes nas farmacopéias muitas vezes não são suficientes para determinar a fonte de agravo, isso se reflete no alto número de amostras provenientes de denúncias com suspeita de ineficácia terapêutica que apresentaram avaliação final satisfatória (236 amostras, o que corresponde a 71,7% do total de denúncias).

Percebe-se uma defasagem muito grande entre as descobertas científicas e a elaboração de normas oficiais, que só absorvem o conhecimento muito

tempo depois. A velocidade de introdução de novos produtos, novos coadjuvantes ou novas tecnologias supera os conhecimentos acumulados e consolidados em atos sanitários. Desta forma, novas fontes de agravo à saúde precisam ser determinadas e monitoradas, necessitando de normas específicas (SILVA, 2000).

Além do mais, segundo Bittencourt (1997), a adoção de farmacopéias estrangeiras pode trazer grandes problemas, principalmente em relação às matérias-primas que apresentam diferentes especificações conforme o país que a produz, ou ainda, a não recomendação de ensaios analíticos que ainda são essenciais para países em desenvolvimento, como o Brasil.

Das 236 amostras com avaliação final satisfatória, observou-se que 13% (31 amostras) refere-se a medicamento referência, 15% (35 amostras) a medicamentos genéricos e 72% (170 amostras) a medicamentos similares (Figura 7).

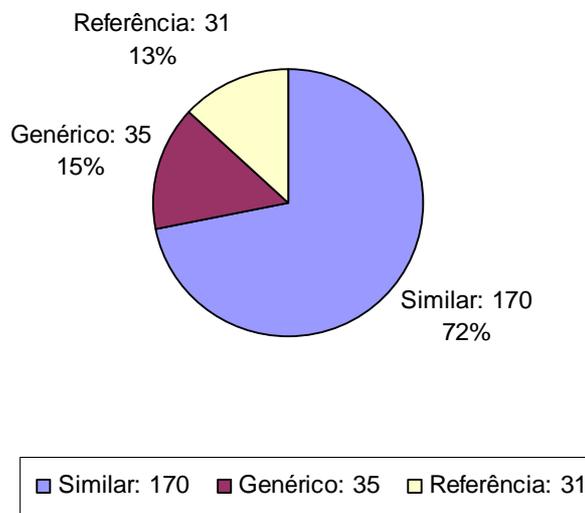


Figura 7. Tipo de medicamento para as amostras com avaliação final satisfatória.

O grande número de medicamentos similares que tiveram avaliação final satisfatória pode ser explicado pelo fato destes medicamentos apresentarem, na maioria das vezes, o menor preço e, conseqüentemente, serem mais adquiridos,

principalmente por hospitais da rede pública que compram grandes quantidades através de processos de licitação. A Lei nº 8.666/1 993, que trata de processos de licitação dos serviços públicos, define que a aquisição de produtos, inclusive os medicamentos, seja feita sob concorrência pública, adquirindo, de modo geral, o produto de menor preço. Sendo assim, os hospitais públicos têm adquirido mais medicamentos similares que os outros tipos de medicamentos (BRASIL, 1993).

A razão pela qual os medicamentos similares apresentam, na maioria das vezes, menor preço que os genéricos pode ser explicada pelo fato de que nem todos, no período de janeiro de 2000 à dezembro de 2008, apresentavam estudos de biodisponibilidade relativa no momento do registro, estudos que aumentam o custo do medicamento e que acaba sendo repassado para o consumidor (CAPUCHO, 2008). Apenas a partir de 2003, com a publicação RDC nº 133/2003 (revogada pela RDC nº 17/2007), os medicamentos similares começaram a apresentar tal estudo, e por isso, o que se tinha no mercado, durante o período em estudo, eram medicamentos similares que apresentavam e que não apresentavam estudos de biodisponibilidade relativa. Estima-se que somente a partir de 2008 todos os medicamentos similares comercializados no Brasil passaram a ter estudos essenciais para a garantia de sua qualidade, segurança e eficácia (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2007b).

A Tabela 1 apresenta os medicamentos com suspeita de ineficácia terapêutica que foram aprovados nos ensaios farmacopéicos e sua respectiva classe terapêutica.

Tabela 1: Medicamentos com denúncia de ineficácia terapêutica analisados no período de 2000 a 2008 que apresentaram resultados satisfatórios.

<b>Princípio ativo</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Classe terapêutica</b>
Ácido valpróico	4	anticonvulsivante
Amitriptilina	1	antidepressivo
Amoxicilina	5	antibiótico
Anlodipino bensilato	1	anti-hipertensivo
Atenolol	2	anti-hipertensivo
Atracúrio	1	relaxante muscular
Benzilpenicilina	2	antibiótico

Tabela 1: Medicamentos com denúncia de ineficácia terapêutica analisados no período de 2000a 2008 que apresentaram resultados satisfatórios (continuação).

<b>Princípio ativo</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Classe terapêutica</b>
Bitartarato de Norepinefrina	1	vasoconstritor
Butilbrometo de Escopolamina + Dipirona	1	analgésico associação
Calcitriol	1	vitamina D
Captopril	38	anti-hipertensivo
Carbamazepina	15	anticonvulsivante
Cefaclor	1	antibiótico
Cefalexina	4	antibiótico
Cefazolina	1	antibiótico
Ceftriaxona Dissódica	8	antibiótico
Ciprofina	2	antibiótico
Ciproterona Acetato	1	agonista testosterona
Citarabina	1	antineoplásico
Citrato de Fentanila	1	analgésico opióide
Clonazepam	1	benzodiazepínico
Clonidina	1	anti-hipertensivo
Cloridrato de Bupivacaína	14	anestésico local
Cloridrato de Bupivacaína + Glicose	3	anestésico local
Cloridrato de Cefepima	3	antibiótico
Cloridrato de Clomipramina	1	antidepressivo
Cloridrato de dopamina	1	vasoconstritor
Cloridrato de Etilefrina	1	vasoconstritor
Cloridrato de Lidocaína	1	anestésico local
Cloridrato de Lidocaína 2% - sem vaso constritor	1	anestésico local
Cloridrato de Metformina	2	hipoglicemiante oral
Cloridrato de Midazolam	1	benzodiazepínico
Cloridrato de Nalbufina	1	analgésico opióide
Cloridrato de Paroxetina	2	antidepressivo
Cloridrato de Prometazina	2	anti-histamínico
Cloridrato de Sertralina	1	antidepressivo
Cloridrato de Tramadol	1	analgésico opióide
Cloridrato de Vancomicina	4	antibiótico
Clorpromazina	1	antipsicótico
Clorpropamida	1	hipoglicemiante oral
Clozapina	1	antipsicótico
Dexametasona Acetato	1	anti-inflamatório esteroide
Dimeticona	2	antifisético
Dipirona + Cafeína + Citrato de Orfenadrina	1	analgésico associação

Tabela 1: Medicamentos com denúncia de ineficácia terapêutica analisados no período de 2000a 2008 que apresentaram resultados satisfatórios (continuação).

<b>Princípio ativo</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Classe terapêutica</b>
Dipirona + Mucato de Isometepto + Cafeína	4	analgésico associação
Dipirona Sódica	1	analgésico
Estradiol	2	hormônio reposição
Etinilestradiol + Levonogestrel	8	contraceptivo oral
Fenitoína	1	anticonvulsivante
Fenobarbital	1	anticonvulsivante
Fitomenadiona	1	coagulante
Folinato de Cálcio	1	antianêmicos
Gestodeno + Etinilestradiol	1	contraceptivo oral
Glibenclamida	2	hipoglicemiante oral
Glicose a 25%	1	solução parenteral
Glicose a 50%	2	solução parenteral
Haloperidol	2	antipsicótico
Heparina Sódica	6	anticoagulante
Hidroclorotiazida	3	diurético
Hioscina + Dipirona	1	analgésico associação
Isotretinoína	1	retinóide
Lamotrigina	1	anticonvulsivante
Levonogestrel + Etinilestradiol	1	contraceptivo oral
Lidocaína + Bitartarato de Norepinefrina	1	anestésico local
Losartan Potássico	1	anti-hipertensivo
L-Tiroxina Sódica	2	hormônio tireoideano
Maleato de Enalapril	16	anti-hipertensivo
Maleato de Midazolam	3	benzodiazepínico
Medroxiprogesterona Acetato	1	contraceptivo injetável
Medroxiprogesterona Acetato + Cipionato de estradiol	1	contraceptivo oral
Meropenem	1	antibiótico
Mesalazina	2	antiinflamatório intestinal
Metotrexato	1	antineoplásico
Nifedipino	1	antiarrítmico
Nitropusseto Sódico	1	anti-hipertensivo
Ocitocina	1	hormônio
Omeprazol	1	antiulceroso
Oxacilina Sódica	1	antibiótico
Oxcarbazepina	1	anticonvulsivante
Oxitocina	1	hormônio
Penicilina G Potássica	1	antibiótico

Tabela 1: Medicamentos com denúncia de ineficácia terapêutica analisados no período de 2000a 2008 que apresentaram resultados satisfatórios (continuação).

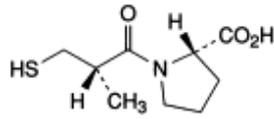
<b>Princípio ativo</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Classe terapêutica</b>
Primaquina	2	antimalárico
Primidona	2	anticonvulsivante
Propranolol	3	antiarrítmico
Ribavirina	1	antiviral
Risperidona	2	antipsicótico
Solução Diluente para Anforicin B	1	solução diluente
Somatropina	1	hormônio de crescimento
Sulfato de Amicacina	1	antibiótico
Tireoidina + Bisacodil + Sais Biliares + Fucus	1	hormônio associação
Vesiculares		
Tobramicina	1	antibiótico
Topiramato	1	anticonvulsivante
Valproato de Sódio	1	anticonvulsivante
Varfarina Sódica	2	anticoagulante oral
Vibramicina	1	antibiótico
<b>Total</b>	<b>236</b>	

Fonte: KOROLKOVAS, 2005; GOODMAN & GILMAN'S, 2005; THE MERCK INDEX, 2006; MARTINDALE, 2009; ANVISA, 2009.

### 4.3 – Princípios ativos de maior incidência

Dentre os fármacos notificados por suspeita de ineficácia terapêutica e aprovados, os quatro princípios ativos que apresentaram maiores registros foram captopril, maleato de enalapril, carbamazepina e cloridrato de bupivacaína (Tabela 1). Todos estes constam na literatura como fármacos que podem apresentar polimorfos ou pseudopolimorfismos. Além disso, captopril, maleato de enalapril, e cloridrato de bupivacaína apresentam quiralidade (BRANDÃO, 2006; COELHO, 2001; EYJOLFSSON, 2002; BARREIRO, 1997; NAIR *et al.*, 2002; LACASSIE, COLUMB, 2003; GIRON, 1995).

### 4.3.1 – Captopril

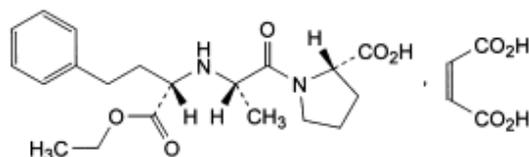


Fonte: BRITISH, 2009.

O captopril é um fármaco muito empregado no tratamento da hipertensão, e conforme sua característica físico-química descrita no Index Merck (2006), exibe polimorfismo. Sua forma mais estável apresenta ponto de fusão a 106°C, enquanto que a forma instável apresenta ponto de fusão a 86°C. Deste modo, conhecendo o ponto de fusão é possível caracterizar a forma polimórfica mais estável (BRANDÃO, 2006).

Esse fármaco apresenta em sua estrutura dois carbonos assimétricos. É composto por um aminoácido natural, a prolina, e um átomo de enxofre. O captopril é vendido em sua forma opticamente pura, mas para isso, a fabricação do captopril necessita de cuidados especiais no sentido de garantir que somente o estereoisômero responsável pela atividade seja obtido (COELHO, 2001).

### 4.3.2 – Maleato de enalapril



Fonte: BRITISH, 2009.

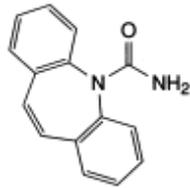
O enalapril, administrado sob a forma de maleato de enalapril, é um fármaco utilizado no tratamento da hipertensão e também em casos de insuficiência cardíaca crônica (BARREIRO, 1997).

Conhece-se a existência das formas polimórficas I e II do maleato de enalapril. Apesar das duas formas polimórficas apresentarem características similares como ponto de fusão e solubilidade, Eyjolfsson (2002) comprovou que

a forma denominada II é mais instável quimicamente e mais susceptível à formação do produto de degradação dicetopiperazina.

O maleato de enalapril, assim como o captopril, é comercializado em sua forma enantiomericamente pura (BARREIRO, 1997).

#### 4.3.3 – Carbamazepina

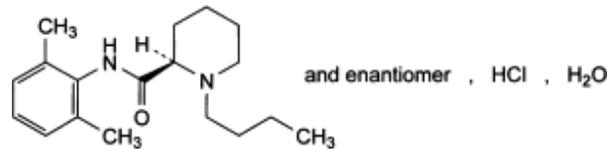


Fonte: BRITISH, 2009.

A carbamazepina é um anticonvulsivante comumente utilizado na terapêutica. Apresenta alta permeabilidade intestinal e baixa solubilidade em água, características da classe II da classificação biofarmacêutica; desta forma sua biodisponibilidade é limitada pela sua solubilidade (NAIR *et al.*, 2002).

A carbamazepina apresenta quatro tipos diferentes de formas cristalinas, sendo três formas anidras e uma forma hidratada. O polimorfo padronizado pela Farmacopéia Americana é o correspondente à forma mais estável em temperatura ambiente (USP 32, 2009), mas é preciso estar ciente da possibilidade de transformações polimórficas durante a fabricação e armazenamento do medicamento, que neste caso, pode afetar a sua biodisponibilidade (OTSUKA, 1997).

#### 4.3.4 – Cloridrato de Bupivacaína



Fonte: BRITISH, 2009.

O cloridrato de bupivacaína é um anestésico local que é usado como mistura racêmica. Esse fármaco apresenta em sua estrutura um carbono assimétrico, apresentando assim, dois isômeros, a dextrobupivacaína (R (+) BVC) e a levobupivacaína (S (-) BVC), com comportamentos farmacológicos independentes em decorrência da estereosseletividade (BRAGA, 2009).

Ambos os isômeros possuem atividade anestésica local, porém estudos demonstraram que a R (+) BVC é responsável pela cardiotoxicidade da bupivacaína racêmica. Já a S (-) BVC, quando comparada à bupivacaína racêmica, é menos cardiotoxicidade (BRAGA, 2009). Segundo Lacassie e Columb (2003), a S (-) BVC possui menor potência quando comparada a bupivacaína racêmica.

O método farmacopéico utilizado para análise deste fármaco no INCQS é o método da Farmacopéia Americana, que no ensaio de teor verifica o total de isômeros em solução, não havendo separação e quantificação de cada isômero individualmente (USP 32, 2009).

Pesquisas sobre estereosseletividade levaram ao desenvolvimento de novas rotas de síntese, permitindo novas formulações de bupivacaína contendo 25% do isômero R (+) e 75% do isômero S (-), melhorando o perfil anestésico do fármaco em relação ao isômero S (-) e aumentando a margem de segurança em relação à bupivacaína racêmica (SIMONETTI, 2006; BRAGA, 2009). Portanto, faz-se necessário o desenvolvimento de métodos para quantificar os teores de cada isômero presente no produto.

Segundo Giron (1995), o cloridrato de bupivacaína em sua forma cristalina apresenta polimorfismo. Como este fenômeno só ocorre no estado

sólido da matéria, existe a tendência de se pensar que o seu estudo só é importante para as formas farmacêuticas sólidas e as suspensões. Entretanto, o polimorfismo pode interferir em todas as formas farmacêuticas.

O caso do medicamento Norvir exemplifica bem este fato. O laboratório Abbott identificou apenas uma forma cristalina do ritonavir (princípio ativo do Norvir) durante o desenvolvimento deste medicamento. Devido à baixa solubilidade do ritonavir, definiu-se que o medicamento seria uma solução da forma cristalina obtida (chamada atualmente de polimorfo I), em uma cápsula gelatinosa mole. O medicamento começou a ser comercializado em 1996, e dois anos mais tarde, vários lotes de Norvir foram reprovados no teste de dissolução. Este fato provocou a remoção do produto do mercado até 1999, quando o problema foi resolvido (CHEMBURKAR, 2000).

O motivo da diminuição da dissolução foi uma segunda forma cristalina do ritonavir (chamada de polimorfo II), que não foi identificada durante o desenvolvimento. Este segundo polimorfo possui uma solubilidade quase seis vezes menor que o polimorfo I em soluções hidroetanólicas. Estudos realizados após a identificação do problema sugeriram que o aparecimento do polimorfo II foi favorecido por uma nucleação heterogênea com uma substância relacionada (CHEMBURKAR, 2000).

A avaliação do impacto do polimorfismo está se consolidando no setor farmacêutico quando o produto é uma forma farmacêutica sólida. Mas, infelizmente, esta avaliação ainda não é rotina para outras formas farmacêuticas existentes. Portanto, para reduzir a possibilidade de acontecerem novos casos de desvios de qualidade nas formas farmacêuticas não sólidas, faz-se necessário que estudos sejam realizados quanto ao polimorfismo de fármacos.

#### **4.4 – Registro de medicamentos**

No momento do registro de medicamentos genéricos, o peticionário pode apresentar até três fabricantes do fármaco com o qual pretende produzir o medicamento. Em relação ao medicamento similar, a legislação não determina

quantos fabricantes do fármaco o peticionário pode apresentar (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b).

Tanto para o medicamento genérico quanto para o similar, o peticionário do registro deve apresentar os principais contaminantes do(s) fármaco(s), seus limites e quantificação, além dos teores de estereoisômeros e determinação dos polimorfos, quando aplicável. No entanto, os estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência / biodisponibilidade relativa são realizados com apenas um fabricante do fármaco do medicamento (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b).

O perfil de dissolução faz parte da documentação complementar exigida para os medicamentos, no caso da apresentação de mais de um fabricante do(s) fármaco(s), que não foram submetidos aos estudos de Equivalência Farmacêutica e/ou Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, conforme preconiza as legislações vigentes (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b). Mas segundo Gasparotto (2005), este ensaio ainda não é suficiente para prever uma possível alteração na biodisponibilidade, considerando que o(s) fármaco(s) pode(m) apresentar diferentes isômeros e/ou diferentes polimorfos que não são adequadamente identificados pelos ensaios farmacopéicos atuais.

Assim como os estudos da matéria-prima são importantes para se obter um medicamento eficaz e seguro, são também importantes os estudos sobre os diferentes isômeros e o comportamento polimórfico dos fármacos no produto acabado. Como já citado por vários autores, além da rota de síntese, podem ocorrer alterações físico-químicas no fármaco durante o processo de produção e armazenamento do medicamento que conseqüentemente poderão interferir na qualidade do produto acabado (VIPPAGUNTA *et al.*, 2001; ANSEL *et al.*, 2000). Entretanto, esses estudos não são exigidos para o produto acabado no ato do registro e os ensaios presentes nas farmacopéias nem sempre são suficientes para identificar possíveis modificações que podem ocorrer com o fármaco, impossibilitando, muitas vezes uma avaliação adequada no produto final.

## 5 – CONCLUSÕES

Durante o desenvolvimento deste estudo, foi observado que as fichas de cadastro dos medicamentos no SGA e os termos de apreensão sobre os fatos apurados na inspeção não apresentam dados suficientes para a condução das análises de denúncias pelo laboratório analítico, o que dificulta a investigação laboratorial. Faz-se importante que treinamentos regulares sejam realizados para os profissionais do INCQS que alimentam os dados no SGA e para os profissionais das Vigilâncias Sanitárias que fazem a apreensão investigativa.

No Relatório de Produção para registro de medicamento genérico e similar junto a ANVISA, o peticionário do registro deve apresentar informações sobre provável influência de polimorfos e proporções de estereoisômeros do fármaco. Mas em nenhum momento, a legislação define claramente os critérios de análise que devem ser seguidos. Percebe-se que há de se aperfeiçoar os mecanismos de regulação de modo a prevenir riscos à saúde da população.

No período em estudo, 1320 amostras de medicamentos (56,5%) foram provenientes de denúncias, sendo 329 (24,9%) identificadas com suspeita de ineficácia terapêutica. Destas, 236 amostras (71,7%) obtiveram avaliação final satisfatória. Dentre estas, os quatro princípios ativos que apresentaram maior incidência foram captopril, maleato de enalapril, carbamazepina e cloridrato de bupivacaína. Todos constam na literatura como fármacos que podem apresentar polimorfos ou pseudopolimorfos. Além disso, captopril, maleato de enalapril e cloridrato de bupivacaína apresentam quiralidade. Entretanto, os ensaios presentes nas farmacopéias nem sempre consideram as possíveis modificações que podem ocorrer com o fármaco, impossibilitando uma avaliação adequada no produto final. Assim, faz-se necessário o desenvolvimento de métodos analíticos para avaliação dos teores dos estereoisômeros e determinação de prováveis polimorfos para fármacos em que estas características possam comprometer a eficácia e segurança do produto. Cabe ao INCQS, como laboratório de referência nacional, o esforço analítico no sentido de elucidar estes casos.

## 6 – PERSPECTIVAS

- ✓ Sugerir que treinamentos sejam realizados para os profissionais do INCQS que alimentam os dados no SGA e para os profissionais das Vigilâncias Sanitárias que fazem a apreensão investigativa.
  
- ✓ Desenvolver métodos analíticos para avaliação dos teores dos estereoisômeros e determinação de prováveis polimorfos para fármacos em que estas características possam comprometer a eficácia e segurança do produto.
  
- ✓ Desenvolver e validar um método analítico para avaliação dos teores dos estereoisômeros da solução injetável de cloridrato de bupivacaína, trabalho este a ser realizado como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Vigilância Sanitária oferecido pelo INCQS.

## 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AGUIAR, M.R.; GEMAL, A.L.; GIL, R.A. Caracterização de Polimorfismo em Fármacos por Ressonância Magnética Nuclear no Estado Sólido. **Química Nova**, v.22, n. 4, p. 553-563, 1999.

ANSEL, H.C. *et al.* **Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de fármacos**. 6ª ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos**. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br> >. Acesso em 10 novembro de 2009.

BARREIRO, E.J. Substâncias enantiomericamente puras: a questão dos fármacos quirais. **Química Nova**, 20 (6). 1997.

BEZERRA, L.S. **Cancelamento de amostras submetidas às análises previstas na legislação sanitária: um problema de saúde pública**. Rio de Janeiro: Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública, ENSP/FIOCRUZ, 2000, Monografia de Especialização.

BITTENCOURT, C.F. O Desenvolvimento da Farmacopéia Brasileira IV. In: Bonfim, J.R.A.; Mercucci, V.L., org. **A Construção da Política de Medicamentos**. São Paulo: Hucitec, p. 241-250, 1997.

BRAGA, A.F.A. *et al.*, Anestesia Peridural para Cesariana. Estudo Comparativo entre Bupivacaína Racêmica (S50-R50) e Bupivacaína com Excesso Enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5% Associadas ao Sufentanil. **Rev. Bras. Anesthesiol**, v.59, n.3, p.261-272, 2009.

BRANDÃO, A.L.A. Influência do polimorfismo na farmacotécnica de cápsulas no setor magistral – **Revista Racine**, v.91. 2006.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Brasília, DF, em 17 de dezembro de 1973. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 22 maio 2009.

\_\_\_\_\_. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília, DF, em 23 de setembro de 1976. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 21 maio 2009.

\_\_\_\_\_. Decreto nº 79.094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Brasília, DF, em 07 de janeiro de 1977. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 21 maio 2009.

\_\_\_\_\_. Constituição Federal, de 05 de outubro de 1988. Brasília, DF, em 05 de outubro de 1988. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 24 setembro 2009.

\_\_\_\_\_. Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Brasília, DF, em 21 de junho de 1993. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 24 setembro 2009.

\_\_\_\_\_. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Brasília, DF, em 10 de novembro de 1998. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 24 setembro 2009.

\_\_\_\_\_. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico. Brasília, DF, em 10 de fevereiro de 1999. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 24 setembro 2009.

\_\_\_\_\_. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar. Brasília, DF, de 02 de junho de 2003. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 20 abril 2009.

\_\_\_\_\_. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 16, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Brasília, DF, 05 de março de 2007. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 20 abril 2009.

\_\_\_\_\_. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar. Brasília, DF, 05 de março de 2007. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 20 abril 2009.

\_\_\_\_\_. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 37, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras. Diário Oficial da União - Seção1, edição 128, 08 de julho de 2009. Disponível em: < <http://www.in.gov.br/imprensa/> >. Acesso em 10 novembro 2009.

BRITISH Pharmacopeia 2009. London. The stationery Office, 2008. 1 CD-ROM.

BUCKTON, G. Propriedades do Estado Sólido. In: AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ed. Porto Alegre: Artmed, p.151-161, 2005.

CALDWELL, J. Stereochemical determinants of the nature and consequences of drugs metabolism. **Journal of chromatography**, v.694, p.39-48, 1995.

CAPUCHO, H.C. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v.29, n.3, p.277-283, 2008.

CHEMBURKAR, S.R. *et al.*, Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development, **J. Org. Process Res. Dev.**, v.4, p.413-417, 2000.

CHOWDARY, K.P.R.; RAJYALAKSHMI, Y. Dissolution rate in modern pharmacy. **East Pharm**, New Delhi, v.30, n°350, p. 51-54, 1987.

COELHO, F.A.S. Fármacos e Quiralidade. **Cadernos temáticos de Química Nova na Escola**. n.3. 2001.

COSTA, E.A.; ROZENFELD, S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: Rosenfeld, S., org. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p.15-39, 2000.

COSTA, L. **Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados para a produção de medicamentos genéricos no Brasil**. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 2005. Dissertação de Mestrado.

EYJOLFSSON, R. Enalapril maleate polymorphs: instability of form II in a tablet formulation. **Pharmazil Iceland**, v.57, n.5, p.347-348, 2002.

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz. **Institutos – Conheça a Fiocruz**. Disponível em: < <http://www.fiocruz.br/incqs> >. Acesso em 02 junho 2009a.

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz. **Análise de produtos - manual de coletas de amostras.** Disponível em: < <http://www.fiocruz.br/incqs> >. Acesso em 02 junho 2009b.

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz. **Análise Fiscal.** Disponível em: < <http://www.fiocruz.br/incqs> >. Acesso em 02 junho 2009c.

GASPAROTO, F.S. **Fatores relacionados à síntese de matérias-primas que podem alterar a biodisponibilidade do medicamento genérico.** Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 2005. Dissertação de Mestrado.

GIRON, D., Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v. 248 (1995) p.1-59.

GOODMAN AND GILMAN'S: the pharmacological basis of therapeutics. Edited by Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2005. 2021p.

INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. **Apresentação.** Disponível em: < <http://www.incqs.fiocruz.br> > . Acesso em 02 junho 2009.

ICH- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Specifications: test procedures e acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances – Q6A,1999. 35p. Disponível em: < <http://www.ich.org> > . Acesso em 07 outubro 2009.

KALINKOVA, G.N. Infrared spectroscopy in pharmacy. **Vibrational Spectroscopy**, v.19, p.307-320, 1999.

KOROLKOVAS, A.; França, F. F. A. C. **Dicionário terapêutico Guanabara**: 2005/2006. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 646p.

KRSTULOVIC, A.M. Racemates versus enantiomerically pure drugs: putting high-performance liquid chromatography to work in the selection process. **Journal of chromatography**, v.488, p.53-72, 1989.

LACASSIE, H.J.; COLUMB, M.O. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. **Anesth Analg**, 2003; 97: 1509-1513.

LIMA, V.L.E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, v.20, p.657-663, 1997.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.38, p.375-399, 2002.

MARTÍN, I.D.; VILADROSA, J.L. Liberación: factores fisicoquímicos: In: BERROZPE, J.D.; LANA, J.M.; DELFINA, J.M.P.; **Biofarmacia y farmacocinética**. Madrid: Editorial Síntesis, 2000. Vol.II, Cap.13, p. 276-292.

MARTINDALE: the complete drug reference. Editor: S. C. Sweetman. 36. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. 2v., il.

MOURA, M.R.L.; REYES, F.G.R. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Revista de Nutrição**, v.15, p.223-238, 2002.

NAIR, R. *et al.*, Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.240, p.11-22, 2002.

OCHOA, D.V. *et al.* Preformulación. In VILA JATO, J.L. **Tecnologia Farmacêutica: Aspectos Fundamentais de los sistemas farmacêuticos Y Operaciones Básicas**, v. 1, 1ed., Madrid: Síntesis, p.69-142. 2001.

OTSUKA, M. *et al.*, Effect of polymorphic transformation during the extrusion – granulation process on the pharmaceutical properties of carbamazepine granules, **Chem. Pharm. Bull.** 45, 1997, p.894-898.

RENTSCH, K.M. The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory. **Journal of biochemical and biophysical methods**, v.54, p.1-9, 2002.

ROSENBERG, F.J.; SILVA, A.B.M. As Farmacopéias e o Laboratório Oficial de Controle de Qualidade. In: Bonfim, J.R.A.; Mercucci, V.L., org. **A Construção da Política de Medicamentos**. São Paulo: Editora Hucitec, p. 251-255, 1997.

SANTORO, M.I.R. Controle integral de medicamentos. In: **Introdução ao Controle de Qualidade de Medicamentos**. São Paulo: Atheneu, p. 6-12, 1988.

SILVA, A.C.P. O laboratório Oficial na avaliação analítica. In: Rosenfeld, S., org. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p.271-300, 2000.

SIMONETTI, M.P.B. Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e a mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75:R25). Estudo experimental em cães. **Rev. Bras. Anestesiol**, v.56, 2006, p.679-682.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. New York: Appleton-Century-Crofts, 1980. 253 p.

SKOUG, J.W. *et al.* Roteiro para Desenvolvimento e Validação do Teste de Dissolução em Formas Farmacêuticas Sólidas para Uso Oral. **Pharmaceutical Technology**, Brasil, p.34-43, 1997.

SOLOMONS, T.W. Graham; FRYHLE, Craig B. **Química Orgânica: 1.** Tradução: Whei Oh Lin. 7.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000, v.1, 645p.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v.35, jan/jun, p.1-16, 1999.

STRENG, W.H. **Physical chemical characterization of drugs substances.** DDT, v.2, p.415-426, 1997.

THE MERCK INDEX: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14 ed. New Jersey: Merck & Co., 2006. 2520p.

USP 32 – **United State Pharmacopeia**, Official Monographs: carbamazepine, 32th ed., 2009, p.1784-1786.

VIPPAGUNTA, S.; BRITAIN, H.G.; GRANT, D.J.W.; Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.48, p.3-26, 2001.

ZHANG, G.G.Z.; LAW, D.; SCHMITT, E.A.; QIU, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 371-391, 2004.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.124-148.