

Jaqueline Amanda Theves

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CITRATO DE SILDENAFILA EM AMOSTRAS
COMERCIALIZADAS DE FORMA ILÍCITA**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Ms. Lisoni Muller Morsch

Santa Cruz do Sul
2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pela vida, pela saúde, pela proteção e por me mostrar o caminho a seguir, por me dar uma família maravilhosa e o dom do pensamento.

A minha mãe Noeli pela criação, pela educação, por me mostrar o certo e o errado, por me dar o exemplo de dignidade e honestidade, e a meu pai Auri pelos ensinamentos e momentos de alegria, que agora lá do céu, se orgulha e comemora comigo esta nova etapa.

Agradeço a meu marido Eduardo pela paciência nas ausências, nas angústias e ansiedade, por estar ao meu lado em todos os momentos, sejam eles difíceis ou de alegria me apoiando e me dando seu amor incondicional.

Ao meu irmão Gilberto, que mesmo de longe torce por mim.

A minha orientadora, Professora Ms. Lisoni Muller Morsch pelo exemplo, ensinamentos e dedicação.

As farmacêuticas Danieli e Jéssica, funcionárias dos laboratórios do Curso de Farmácia, que, sempre atenciosas, ajudaram na realização das práticas do presente trabalho.

As minhas amigas, sejam elas das longas viagens como a Denise, ou da faculdade, como a Kali, a Maria Fernanda e a Betânia, que fizeram as aulas e os momentos de intervalo divertidos e descontraídos.

Aos demais familiares e amigos que, de uma forma ou outra, me ajudaram a chegar até aqui, muito obrigada!

RESUMO

As boas práticas de fabricação de medicamentos estabelecem as condições mínimas necessárias para garantir e alcançar a qualidade de um produto farmacêutico. Medicamentos falsificados ou contrabandeados não apresentam necessariamente controle por parte de um órgão regulador e fiscalizador, não podendo assim, garantir a segurança e eficácia destes produtos. Os principais medicamentos falsificados e apreendidos pela polícia federal são os que possuem em sua composição um inibidor da fosfodiesterase V, sendo o citrato de sildenafil o principal exemplo de fármaco desta classe. Medicamentos ilícitos podem conter alterações e adulterações, com ingredientes em excesso ou quantidades insuficiente, misturas de substâncias tóxicas, prejudiciais ou inativas. Apesar de não possuir monografia farmacopeica nacional para as análises de qualidade do citrato de sildenafil, vários estudos de validação de metodologia analítica foram publicados, sendo possível observar entre eles, que o principal método de escolha é a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade de 4 lotes de comprimidos contendo citrato de sildenafil 50 mg comercializados de forma ilícita utilizando o cromatógrafo líquido de alta eficiência para determinação do teor e identificação da substância ativa e uniformidade de doses unitárias. As condições cromatográficas estabelecidas para o método foram: coluna C18 (3,9 mm x 300 mm; 10 µm), detector UV em 240 nm, fase móvel contendo acetato de amônio e acetonitrila (1:1 v/v), vazão de 1,0 mL/min, solução amostra e padrão na concentração de 0,1 mg/mL. Os resultados obtidos tiveram a aprovação das amostras analisadas nos quesitos avaliados, porém este caso isolado não certifica a qualidade para todos os medicamentos ilícitos contendo citrato de sildenafil.

Palavras chave: citrato de sildenafil, medicamento ilícito, controle de qualidade.

ABSTRACT

Good practice for manufacturing drugs establish the minimal conditions necessary to ensure and achieve quality of pharmaceutical products. Fake and smuggled drugs are not necessarily controlled by regulating and supervising institutes, not being able this way to ensure security and effectiveness of these products. The main fake drugs, seized by the federal police, are those which contain an inhibitor of V phosphodiesterase in their composition, being sildenafil citrate the main example of pharmaco of this group. Illegal drugs may contain alterations and falsifications with too much ingredients or insufficient amounts, mixtures of toxic , harmful or inactive substances. Despite the fact of not possessing a national pharmacy monograph for analyzing the quality of sildenafil citrate, several studies of validation of analytical methodology were published, being possible observed that the main method selected among them is the high performance liquid chromatography (HPLC). The purpose of this study was to measure the quality of 4 parts of pills containing sildenafil citrate 50 mg, sold illegally, using the high performance liquid chromatography to determinate the content and identify the active substance and uniformity of unit dose. The chromatographic conditions for the method were: column C18 (3,9mm x 300mm;10 um), UV detector in 240nm, mobile phase containing ammonia acetate and acetonitrile (1:1 v/v), flow rate 1,0 mL/min, sample solution and standard at concentration of 0,1mg/ml. The results were aproved by the samples analized in the assessed parameters, however this isolated case does not certificate for all ilegal drugs containing sildenafil citrate.

Keywords: sildenafil citrate, illicit drugs, control quality.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais medicamentos da classe dos inibidores das Fosfodiesterases.....	25
Tabela 2 - Metodologias validadas para a análise do citrato de sildenafil.....	30
Tabela 3 - Valores de áreas absolutas obtidas na determinação da precisão intra-dia do método na concentração de 100 µg/mL de sildenafil.....	36
Tabela 4 - ANOVA para a curva de calibração do citrato de sildenafil SQR.....	38
Tabela 5 - Valores de pH, perda por dessecação e ponto de fusão da matéria-prima de citrato de sildenafil.....	39
Tabela 6 - Valores de peso médio das amostras ilícitas e lícitas.....	40
Tabela 7 - Teor médio de citrato de sildenafil nos medicamentos ilícitos e lícitos.....	43
Tabela 8 - Determinação da uniformidade de doses unitárias dos medicamentos ilícitos.....	44

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Ação dos mediadores para a contração e relaxamento muscular..... 22
- Figura 2** - Actina e miosina na contração e no relaxamento muscular..... 23
- Figura 3** - Similaridade do protótipo com o cGMP..... 26
- Figura 4** - Representação gráfica da curva padrão de citrato de sildenafil substância química de referência na concentração de 60 a 140 µg/mL obtida por cromatografia..... 37
- Figura 5** - Cromatograma da substância química de referência de citrato de sildenafil na concentração 100 µg/mL..... 41
- Figura 6** - Cromatograma das amostras de citrato de sildenafil na concentração 100 µg/mL..... 41

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	11
2.1 Objetivo Geral.....	11
2.2 Objetivo Específico.....	11
3 BASES TEÓRICAS	12
3.1 Medicamentos.....	12
3.2 Controle de Qualidade dos Medicamentos e Boas Práticas de Fabricação.....	12
3.3 Medicamentos Ilícitos.....	17
3.4 Inibidores das Fosfodiesterases.....	21
3.5 Citrato de Sildenafil.....	26
3.6 Metodologia Analítica.....	28
4 METODOLOGIA	32
4.1 Delineamento da pesquisa.....	32
4.2 Local da pesquisa.....	32
4.3 Amostras.....	32
4.3.1 Ilícitas.....	32
4.3.2 Lícitas.....	32
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	32
4.5 Procedimentos metodológicos.....	32
4.5.1 Instrumentação.....	33
4.5.2 Reagentes e Substância Química de Referência (SQR).....	33
4.5.3 Preparo das soluções.....	33
4.5.3.1 Fase Móvel.....	33
4.5.3.2 Solução Padrão.....	33

4.5.3.3 Solução padrão para a curva de calibração.....	33
4.5.3.4 mostras.....	33
4.5.4 Condições Cromatográficas.....	34
4.5.5 Métodos gerais aplicados aos medicamentos.....	34
4.5.5.1 Determinação do Peso Médio.....	34
4.5.5.2 Identificação.....	34
4.5.5.3 Doseamento.....	34
4.5.5.4 Uniformidade de Doses Unitárias.....	34
4.5.6 Parâmetros de validação.....	35
4.5.6.1 Linearidade.....	35
4.5.6.2 Precisão.....	35
4.5.7 Análises da Substância Química de Referência.....	35
4.5.7.1 Perda por Dessecação.....	35
4.5.7.2 pH.....	35
4.5.7.3 Determinação da Faixa de Fusão.....	35
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1 Determinação do Método Analítico.....	36
5.2 Caracterização da matéria-prima.....	39
5.3 Métodos gerais aplicados aos medicamentos.....	40
6 CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS.....	47
ANEXO.....	52

INTRODUÇÃO

No processo industrial de produtos farmacêuticos, a qualidade é um fator fundamental e de suma importância, uma vez que qualquer falha nela pode resultar em graves danos à saúde da população, podendo levar indivíduos a morte.

Visando esta qualidade as indústrias utilizam ferramentas regulatórias, como as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Segundo Pereira e Barroco (2004), define-se BPF como um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja obrigação é zelar pelo bem-estar da sociedade.

Parte integrante às BPF está o controle de qualidade, que pode ser definido como o conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar e assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos. Ou seja, ele diz respeito a um conjunto de normas cuja implementação sugere a obrigação de um empenho organizado a fim de evitar ou eliminar erros em cada uma das fases da produção (ROCHA; GALENDE, 2014).

Para medicamentos falsificados, as boas práticas e o controle de processo não são obrigatórios, isto por que, a fabricação destes produtos ocorre geralmente em locais clandestinos sem registro e fiscalização. Vários são os erros que podem ser decorrentes desta falta de controle de qualidade no produto farmacêutico, como, por exemplo, a redução ou o excesso de princípio ativo na formulação; medicamentos sem qualquer princípio ativo, ou ainda a presença de substâncias que não a especificada; modificações no rótulo e na embalagem; transporte inadequado do medicamento; entre outros.

No Brasil, os principais medicamentos falsificados apreendidos pela polícia federal são os inibidores da fosfodiesterase V, que são medicamentos utilizados em problemas com a função erétil, entre eles estão o citrato de sildenafil (Viagra®), vardenafila (Levitra®) e a tadalafila (Cialis®), com índice de 70% das apreensões de janeiro de 2007 a dezembro de 2009 (AMES e SOUZA, 2012).

Análises de medicamentos apreendidos apresentaram amostras sem princípio ativo, com princípios ativos diferentes dos referidos, além de substâncias análogas à investigada (ORTIZ et al., 2013). Da mesma forma, o doseamento de medicamentos

falsificados demonstraram valores alarmantes, apresentando valores de 30% a 50% do princípio ativo em relação a dosagem declarada no rótulo do produto (CAMPBELL et al., 2012).

Para este estudo, foram selecionados medicamentos contendo citrato de sildenafil, este fármaco é um potente inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo V (PDE5), que atua na ereção peniana.

Este medicamento ainda não possui monografia farmacopeica nacional, porém vários estudos de validação de metodologia analítica foram publicados, sendo possível observar entre eles, que o principal método de escolha é a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

A utilização de medicamentos falsificados já se tornou um problema global de saúde pública, sendo que o consumidor muitas vezes não percebe os malefícios que este tipo de medicamento pode lhe causar. Assim, estudos sobre o assunto são importantes e devem servir para orientação e conscientização da população.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a qualidade de comprimidos de citrato de sildenafil comercializados de forma ilícita.

2.2 Objetivo Específico

- Analisar as características qualitativas e quantitativas dos comprimidos quanto:
 - ao doseamento;
 - à identificação;
 - à uniformidade de doses unitárias.

3 BASES TEÓRICAS

3.1 Medicamento

O tratamento de doenças por meio de drogas parte da antiguidade, sendo que os primeiros remédios foram de origem natural, extraídos principalmente de plantas, com estruturas químicas ainda desconhecidas. Os antigos chineses, hindus, maias e povos do Mediterrâneo, já conheciam o emprego terapêutico de certas plantas e de alguns minerais (KOROLKOVAS, 1988).

Por definição, os medicamentos são denominados como produtos farmacêuticos utilizados de forma curativa, profilática, de controle, e para diagnóstico de doenças, que possuem prioritariamente uma ou mais substâncias denominadas de princípio ativo, podendo ainda, conter adjuvantes ou veículos, auxiliares de formulação, que devem ser inertes, ou seja, não devem possuir atividade biológica (MENDOZA, 2008).

Existem várias formas de apresentação dos medicamentos, como por exemplo, cápsulas, comprimidos, granulados, pós, pastilhas, supositórios, solução, emulsão, suspensão e pomadas (BRASIL, 2011; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para que o medicamento possa ser comercializado três são as características fundamentais a ele previstas: ser seguro, eficaz e de qualidade. A segurança refere-se a níveis aceitáveis de toxicidade, quando utilizado de forma correta, dificilmente causando efeitos tóxicos e sendo incapaz de apresentar uma ameaça. A eficácia indica uma resposta terapêutica significativa em relação aos objetivos pretendidos, e a qualidade visa o cumprimento das especificações e das normas técnicas do processo produtivo desde a aquisição da matéria-prima e insumos farmacêuticos até o transporte, armazenamento e o posterior acompanhamento no mercado (MENDOZA, 2008).

3.2 Controle de Qualidade dos Medicamentos e Boas Práticas de Fabricação

Um conceito simples para qualidade pode ser dado, como um conjunto de atributos que se deseja para um determinado produto. Tendo, a satisfação das expectativas do cliente e os aspectos técnicos de performance legalmente exigidos, como os dois fatores determinantes (GIL, 2010). A busca pela qualidade consiste no

esforço organizado da empresa para projetar (idealizar), produzir, manter e assegurar as características desejadas e especificadas em cada unidade de produto distribuído para a comercialização (PINTO; KANEKO; OHARA, 2003).

Em relação aos medicamentos, algumas adequações são inerentes às características de qualidade, e são elas: os aspectos tecnológicos, como por exemplo, a dureza e a dissolução; aspectos psicológicos, como a aceitabilidade das características organolépticas; aspectos relacionados ao tempo, como a confiabilidade e manutenção; aspectos contratuais, como as propostas de qualidade e éticos, como honestidade nos serviços (PINTO; KANEKO; OHARA, 2003).

As indústrias têm como principal ferramenta para a obtenção e manutenção desta qualidade as Boas Práticas de Fabricação (BPF) que são um conjunto de ações, previamente estabelecidas e revisadas com normas que buscam o processo produtivo adequado, com o objetivo de evitar confusões, erros ou quaisquer outros fatores que possam tornar o produto inadequado para o consumo (LEAL, 2012; BRASIL, 2003a). De forma mais específica, a RDC 210 define as BPF como “o que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro”. (BRASIL, 2003a).

Esta resolução determina os processos de fabricação, que devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados; as etapas críticas do processo produtivo que devem ser validadas; que as áreas de produção devem ser providas de toda infraestrutura necessária com pessoal treinado e qualificado; com registro das etapas de produção, que possibilitem fácil rastreamento e a investigação de quaisquer desvios; além de sistemas de atendimento de reclamações pós-venda (GIL, 2010).

As Boas Práticas de Fabricação regulam todas as etapas do processo produtivo, incluindo os procedimentos estabelecidos para higiene pessoal dos operadores, organização dos edifícios e instalações, processos de operação e instalação, equipamentos e utensílios, limpeza e sanitização, armazenamento e distribuição, controle de pragas e vetores e no controle e garantia da qualidade (SILVA; CORREIA, 2009).

Segundo a RDC Nº 17 de 2010, “O Controle de Qualidade é parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, cujas atividades envolvidas são amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização,

documentação e liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória, tendo independência em relação à produção” (BRASIL, 2010a).

Assim, o controle de qualidade trata-se de um sistema preventivo, com o controle das condições de trabalho, visando antecipar os problemas e possíveis falhas do processo de produção. Buscando identificar rapidamente qualquer desvio de qualidade adotando as ações corretivas adequadas, não permitindo assim, a fabricação de produtos fora das especificações recomendadas (LEAL, 2012; SILVA; CORREIA, 2009).

O controle de qualidade dentro da indústria farmacêutica tem ainda outras atribuições como: estabelecer, validar e implementar seus procedimentos, manter e armazenar os padrões de referência das substâncias ativas utilizadas, avaliar os produtos acabados considerando fatores relevantes como as condições de produção, os resultados do controle em processo, os documentos de fabricação, o cumprimento das especificações do produto, o exame das embalagens e investigar as reclamações de qualidade e do monitoramento ambiental (PINTO, KANEKO; OHARA, 2003).

Os ensaios realizados pelo controle de qualidade de medicamentos podem ser divididos em métodos quantitativos e qualitativos. Os métodos quantitativos visam à quantificação de dados, fatos ou opiniões, utilizando-se de recursos estatísticos, tais como média, percentagem, moda, desvio padrão e mediana, para a expressão de seus resultados. Já a pesquisa qualitativa apresenta um caráter exploratório, ou seja, busca o desenvolvimento de conceitos, ideias e entendimentos a partir de padrões encontrados (DALFOVO; LANA; SILVEIRA, 2008).

Os ensaios quali e quantitativos podem ser divididos em clássicos, e instrumentais. Os métodos clássicos, ou físicos e químicos são baseados em reações de grupos funcionais importantes de insumos farmacêuticos, estes não são confirmatórios, mas sim eliminatórios. Já os métodos instrumentais são baseados em espectros, cromatogramas ou outras medidas diretas de propriedades físico-químicas, são normalmente sensíveis e reprodutíveis, e em geral, confirmatórios (GIL, 2010).

Segundo a RDC 899 de 2003 a análise qualitativa precisa utilizar-se de métodos com capacidade de seleção entre o composto de interesse e as outras estruturas que podem estar presentes na amostra. Sendo o resultado confiável quando confirmado à obtenção de resultados positivos em amostras contendo o fármaco, comparativamente com resultados negativos obtidos com amostras que não contém o fármaco, mas compostos estruturalmente semelhantes (BRASIL, 2003b).

Já os ensaios quantitativos do controle de qualidade de medicamentos, são àqueles utilizados com o objetivo de estabelecer a concentração de componentes essenciais, ou impurezas de uma determinada amostra (GIL, 2010).

Para garantir o atendimento aos requisitos qualitativos e quantitativos de qualidade na produção de medicamentos algumas especificações são fundamentais e devem ser devidamente autorizadas, como por exemplo, os ensaios de identificação, teor, pureza e qualidade das matérias-primas, dos produtos intermediários e também dos produtos acabados e materiais de embalagem (GIL, 2010).

Em relação aos métodos utilizados para eles são bastante variáveis, e dependem da realidade econômica do local. Métodos como volumetria, titulações potenciométricas, espectrofotometria no UV-visível são aceitos em determinadas farmacopeias. Entretanto, as multinacionais farmacêuticas e a farmacopeia americana adotam métodos cromatográficos, como oficiais. De forma geral, independente do método utilizado, os ensaios de devem ser específicos e confiáveis, de baixo custo e de fácil realização. A validade de um ensaio é basicamente dependente da sua especificidade ou seletividade (GIL, 2010).

Segundo a Farmacopeia Brasileira, nem todos os métodos apresentam a confiança significativa em seus resultados, porém, alguns podem ser considerados conclusivos e são aqueles que utilizam, infravermelho; espectrofotometria com absorção específica e a cromatografia líquido de alta eficiência acoplada a espectrofotometria.

As técnicas cromatográficas de análise estão entre as principais técnicas de separação, especialmente na análise de substâncias presentes em matrizes complexas, tais como fluidos biológicos, produtos naturais e farmacêuticos, sedimentos de rio entre outras, isto se deve, principalmente, à sua capacidade de

separação dos componentes presentes nas misturas em função da eficiência e do poder de resolução das colunas modernas (LANÇAS, 2009).

A cromatografia líquida de alta eficiência tem sua aplicação considerada indispensável em vários laboratórios. Ela utiliza equipamentos sofisticados que podem ser totalmente automatizados. Neste método são utilizadas pequenas colunas, nas quais uma fase móvel líquida elui sobre a fase estacionária que está em seu interior, sendo esta formada de materiais especialmente preparados; emprega-se alta pressão na separação dos componentes da amostra sendo capaz de completar a análise em alguns minutos (COLLINS, 1997).

Na CLAE a fase móvel deve ser um solvente que dissolva a amostra sem que qualquer interação química ocorra entre ambas. A fase estacionária deve ser compatível com o detector, possuindo polaridade adequada para permitir a separação adequada dos componentes da amostra. Já a coluna cromatográfica deve ser confeccionada de material inerte e que resista a altas pressões. Por fim os detectores devem apresentar ampla faixa de aplicação, sendo que os mais utilizados são os espectrais. O resultado desta análise se dá em forma de cromatograma, uma espécie de gráfico característico (perfil cromatográfico) devido aos diferentes tempos de retenção e intensidades de absorção de seus constituintes, em que a proporção entre os seus componentes deve ser constante (PERES, 2002).

A técnica da CLAE pode ser de fase normal, ou fase reversa, de acordo com Tonhi e colaboradores (2002), os sistemas em fase reversa consistem de uma fase estacionária de menor polaridade e uma fase móvel de maior polaridade, e apresentam diversas vantagens por permitir o uso de solventes relativamente menos tóxicos e de menor custo, como metanol e água. Entre os méritos mais importantes desta fase incluem a disponibilidade das fases estacionárias estáveis de muitos tipos diferentes, rápido equilíbrio da coluna após a mudança da fase móvel, facilidade de empregar eluição por gradiente, maior rapidez em análises e boa reprodutibilidade das respostas. Enquanto a CLAE em fase normal têm as polaridades invertidas, o que permite a separação de solutos de diferentes polaridades, massas molares e funcionalidades químicas.

3.3 Medicamentos Ilícitos

Fazendo jus a importância da qualidade do medicamento, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) regula e fiscaliza toda a cadeia de fornecimento de medicamentos, desde a fabricação até a dispensação ao paciente, sendo que somente empresas autorizadas podem exercer atividades relacionadas a medicamentos, e suas transações devem ocorrer somente com produtos devidamente registrados e com comprovação da procedência, por meio de nota fiscal (BRASIL, 2010b).

Segundo a Organização Mundial da Saúde o medicamento falsificado trata-se de um produto embalado e rotulado indevidamente, com intuito deliberado e fraudulento, em que não se respeita sua fonte ou identidade, podendo conter alterações e adulterações, com ingredientes em excesso ou quantidades insuficiente, misturas aleatórias de substâncias tóxicas, prejudiciais ou inativas, podendo contribuir para resistência microbiana ou até a morte do indivíduo. Ao contrário de medicamentos com qualidade inferior por erros na produção, o medicamento falsificado é produzido com o propósito de enganar.

A venda de produtos pirateados é uma maneira de o crime organizado obter lucro fácil, pois como não se faz necessário o uso da violência para a obtenção de seus dividendos, não há a geração de grandes alardes aos órgãos fiscalizadores, e com os lucros obtidos eles podem investir em suas atividades mais violentas, como o tráfico e o contrabando de armas. Porém falsificação de medicamentos é um crime hediondo, com pena de prisão de até 15 anos (NARDELLI et al., 2006).

Segundo Nardelli et al., (2006), a indústria da pirataria é a mais rentável do mundo, movimentando por ano em torno de US\$ 522 bilhões, de acordo com estimativa da Polícia Criminal Internacional (Interpol), sendo que boa parte destes lucros provêm da venda de medicamentos falsificados.

Em 2014, foram apreendidos cerca de 115 mil unidades de medicamentos falsos e contrabandeados, 271 mil caixas de medicamentos controlados e 348 toneladas de medicamentos fitoterápicos sem registro na ANVISA, numa operação em que foram inspecionado um total de 2.200 locais de vendas de medicamentos, sendo que 853 (38,72%) deles foram interditados. Dentre os medicamentos apreendidos, destaca-se a de medicamentos para o tratamento da disfunção erétil (Cialis® e Viagra®), com 78% das apreensões. Também foram apreendidos

anabolizantes, medicamentos para o tratamento da AIDS e câncer. Não foi constatado a presença do farmacêutico responsável em quase 90% das farmácias e drogarias nas quais ocorreram às infrações criminais, eles apenas assinavam como responsáveis técnicos (HURTADO e LASMAR, 2014; AMES e SOUZA, 2012).

No Brasil, o número de medicamentos falsificados encaminhados à perícia aumentou mais de 200 % entre janeiro de 2007 e dezembro de 2009 (AMES e SOUZA, 2012). Sendo que, dos medicamentos declarados falsos pelo Departamento de Polícia Federal (DPF), 69% pertenciam à classe dos inibidores seletivos da fosfodiesterase 5 (Cialis e Viagra), seguidos por 26% de esteroides anabolizantes (Durateston®, Hemogenin®, Deca Durabolin®) e 3,5% dos inibidores das prostaglandinas (Cytotec®) (HURTADO e LASMAR, 2014; AMES e SOUZA, 2012).

Além da falsificação, a pirataria atua em outra vertente: o contrabando, ao adentrar ilegalmente no país, tais medicamentos assumem a natureza de contrabando. A entrada de substâncias contrabandeadas no Brasil ocorre, principalmente, por dois estados: Paraná e Mato Grosso do Sul, regiões que fazem divisa com o Paraguai (NARDELLI et al., 2006). Dentre os estados brasileiros, os locais com as maiores apreensões de medicamentos falsificados encontram-se Paraná, São Paulo e Santa Catarina, apresentando respectivamente 50%, 16,6% e 6,2% (HURTADO; LASMAR, 2014). De forma geral, as regiões Sul e Sudeste são as que apresentaram o maior número de especialidades farmacêuticas inautênticas apreendidas no período de 2007 a 2010, sendo que a região Sul representou 35,6% das apreensões totais em 2007, aumentando para 63,0% em 2008 e 2009 e chegando a 70,3% em 2010 (AMES; SOUZA, 2012). Porém ações já foram realizadas nos 27 estados do país e em todos foram encontrados problemas (HURTADO; LASMAR, 2014).

A apreensão normalmente se dá de forma conjunta entre medicamentos contrabandeados e falsos. Sendo que em 49% das apreensões, os produtos foram fabricados pela indústria paraguaia, demonstrando assim, que a grande maioria dos produtos falsos são produzidos no exterior e adentram no país por meio da fronteira (HURTADO; LASMAR, 2014; AMES; SOUZA, 2012; NARDELLI et al., 2006).

Segundo a Organização Mundial da Saúde a falsificação de medicamentos é mais significativa em países com sistemas judiciais frágeis, fraudulentos e com menor fiscalização como em países Africanos, Ásia e América Latina comparados

aos países industrializados como Austrália, Canadá, Nova Zelândia e Estados Unidos onde a incidência é menor que 1%.

Qualquer tipo de medicamento é passível de falsificação, tanto medicamentos que apresentam maior risco à morte com apenas uma dose, como por exemplo, medicamentos genéricos contendo analgésicos e anti-helmínticos já foram alvos de adulteração. Vários foram os casos relatados sobre isto no mundo, como por exemplo, o medicamento Avastin, utilizado para o tratamento do câncer, nos EUA em 2012, onde faltava o princípio ativo. Também em 2012, no Reino Unido foram encontrados os medicamentos Viagra e Cialis, que continham princípios ativos não declarados com alto risco para saúde. Em 2009 na China, foram encontrados comprimidos de Glibenclamida, medicamento antidiabético tradicional, que continha seis vezes a dose normal, duas pessoas morreram e nove foram hospitalizadas (WHO, 2012).

No Brasil, a prevenção e o combate à falsificação e à fraude de medicamentos possuem responsabilidades compartilhadas que envolvem toda a sociedade, destacando-se relevantes órgãos governamentais, tais como o Ministério Público, Polícias Federal, Rodoviária Federal, Civil e Militar, Receita Federal, Defesa do Consumidor, bem como indústrias farmacêuticas, distribuidores, farmácias, drogarias, profissionais de saúde e consumidores em geral (BRASIL, 2010b).

A verificação de um medicamento falsificado é baseada principalmente na comparação entre estes e os autênticos, envolvendo análise dos diferentes elementos da embalagem, bula e blister, além da forma e dosagem do comprimido. No que se refere à análise da embalagem, pode-se verificar a presença de tintas reativas, a existência de holográfico e etiqueta de segurança, além dos padrões de impressão, incluindo o tamanho e tipos de fontes e figuras. Essa análise é bastante subjetiva, e claramente inútil quando o pacote não está disponível (JUNG et al., 2012).

Nas falsificações identificadas pela Anvisa, ao invés da tinta reativa (tinta que reage quimicamente quando raspada com objeto de metal), que está em toda caixa de medicamento corretamente produzido que possibilita visualizar a palavra “Qualidade” e a logomarca da empresa, não tem sido verificada e sim uma espécie de “raspadinha”, na qual a tinta é totalmente retirada. E a palavra “qualidade” e o logotipo da empresa estão impressos na caixa. Os medicamentos originais indicam o número de registro na Anvisa ou no Ministério da Saúde na embalagem, e ele

sempre é iniciado pelo número 1. Além disso, o consumidor não deve utilizar produtos com lacre de segurança rompido ou com descolamentos nas pontas das embalagens. E preferencialmente, deve adquirir seus medicamentos em farmácias (BRASIL, 2010b). A OMS, verificou que 50% dos medicamentos falsificados são adquiridos através da internet, em sites ilegais (WHO, 2012; NARDELLI et al., 2006).

Visando avaliar a facilidade de compra, o custo, a origem e o conteúdo de medicamentos de citrato de sildenafil vendidos pela internet, Campbell e colaboradores (2012) realizaram a busca com os dizeres "comprar Viagra" de 14 a 18 de março de 2011, selecionando os sites que afirmaram a venda do medicamento, sendo vinte e dois sites inclusos no estudo. Os medicamentos foram avaliados quanto à apresentação da embalagem e do blister, e o teor da substância ativa. Os resultados verificados foram que 100% dos sites não pediram a receita antes da compra conforme exigido por lei nos Estados Unidos, e da mesma forma nenhum site verificou os aspectos de saúde do consumidor antes de realizar a venda. 91% dos sites testados anunciaram vender "Viagra genérico", o que não é aprovado pelos EUA (Food and Drug Administration.); o custo por comprimido variou de US\$ 3,28 a 33,00, sendo o genérico o mais barato, os falsificados com preços intermediários, e os autênticos os mais caros. A origem de postagem destes medicamento era de Hong Kong (n = 11), seguido por Estados Unidos (n = 6), Reino Unido (n = 2) e Canadá, China e Índia (n = 1 cada). Os medicamentos falsificados eram distinguíveis dos originais pelas suas características visuais antes mesmo da análise percebendo que os blisters não estavam intactos em 5 amostras (23%), e as deficiências comuns verificadas na embalagem foram: lote com números não registrados e fora de prazo de validade, baixa qualidade nas impressões, principalmente em relação ao logotipo da indústria farmacêutica, 77% eram falsificados, 4 (18%) eram autênticos, e 1 (5%) tratava-se de um genérico ilegal, e menos do que 50% continha a bula do medicamento.

Os fatores que contribuem para a proliferação de medicamentos falsificados estão: a falta de legislação específica ao ato; autoridade nacional regulatória ausente ou deficiente; a falta de cumprimento da legislação existente pelas autoridades; sanções penais deficientes; corrupção e conflitos de interesse por órgãos legislativos; demanda pela busca superando a disponibilidade; preços elevados; aprimoramento e sofisticação na fabricação clandestina de medicamentos;

falta de regulamentação por parte de países exportadores e em zonas de livre comércio (BRASIL, 2005).

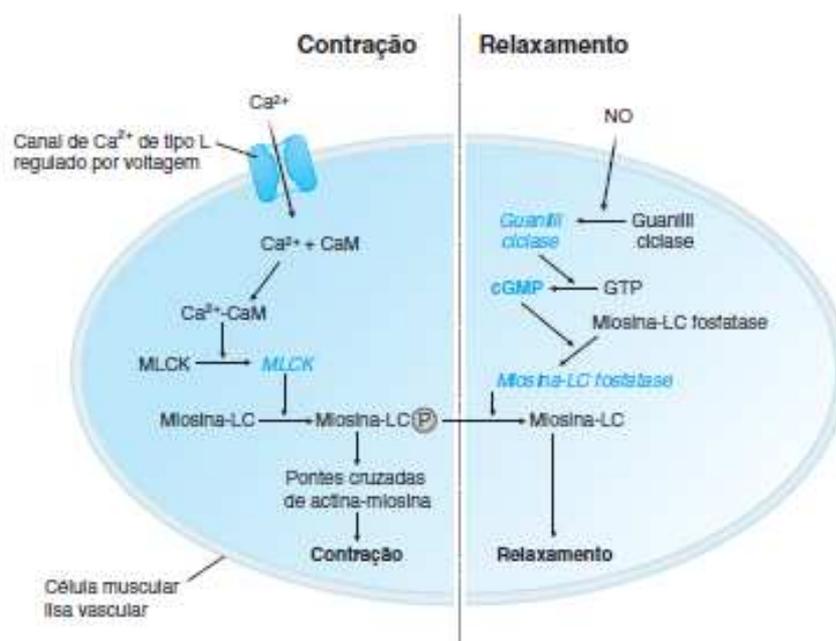
Medicamentos falsificados são um grande risco a população, pois além de não terem a comprovação de eficácia para as doenças que dizem curar, muitos são fabricados em locais clandestinos, sem nenhum controle higiênico e sem boas práticas de fabricação (NARDELLI et al, 2006; AMES e SOUZA, 2012). Além disto, outro fator agravante é o fato de muitos pacientes abandonarem o tratamento tradicional cientificamente comprovado, migrando para estes tipos de medicamento. Análises químicas realizadas pelo Setor de Perícias do DPF demonstram que a variedade de substâncias presentes em medicamentos apreendidos é enorme, divergindo constantemente das declaradas nos respectivos rótulos. Observa-se também frequentemente a ausência de substâncias farmacologicamente ativas, o que afeta diretamente a saúde pública (HURTADO e LASMAR, 2014).

3.4 Inibidores das Fosfodiesterases

Os músculos formam o maior sistema do corpo. Eles consistem em três diferentes tipos: esquelético, cardíaco e liso. O músculo esquelético está, em sua grande maioria, ligado aos ossos e representam aproximadamente 40% da massa corporal de uma pessoa saudável. O músculo cardíaco é o principal componente do coração e se contrai de forma cíclica durante toda a vida do indivíduo. E o músculo liso é o principal componente dos órgãos do sistema gastrintestinal, da bexiga, do útero, das vias aéreas e dos vasos sanguíneos (RAFF; LEVITZKY, 2012).

O músculo cardíaco possui uma estrutura ordenada e estriada, com a presença de proteínas contráteis denominadas de Miosina e Actina. Tanto a contração, quanto o relaxamento da célula muscular lisa vascular, são controlados pela ação coordenada de vários mediadores de sinalização intracelulares, conforme pode ser observado na figura 1 (RAFF; LEVITZKY, 2012).

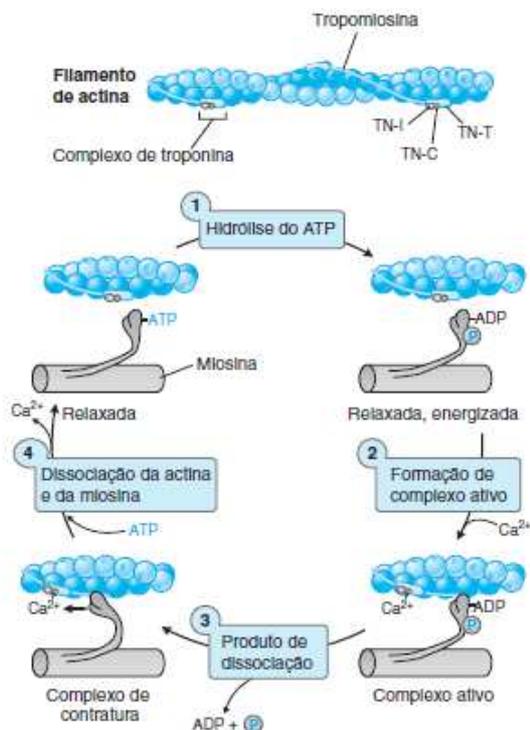
Figura 1 - Ação dos mediadores para a contração e relaxamento muscular.



Fonte: CHONG; MICHEL, 2009.

A contração inicia com o aumento do cálcio citosólico, que dispara uma série de eventos moleculares levando à fosforilação da cadeia leve de miosina para que ela interaja com a actina, resultando na formação de pontes actina-miosina (como pode ser observado na figura 2), e a consequente contração muscular. Já o relaxamento, acontece através de outra série coordenada de etapas para que ocorra a desfosforilação e, portanto, a inativação da miosina e a desintegração da ponte, sendo esta função iniciada pelo óxido nítrico (NO) (CHONG; MICHEL, 2009).

Figura 2 - Actina e miosina na contração e no relaxamento muscular.



Fonte: CHONG; MICHEL, 2009.

Durante o processo de relaxamento, o guanosina-3'-5' monofosfato cíclico (cGMP) atua como segundo mensageiro, ao modo de que ele ativa a miosina-de cadeia leve fosfatase, enzima esta responsável pela desfosforilação da miosina, inativando as pontes actina-miosina. Outro segundo mensageiro na contração cardíaca é o adenosina 3',5'-monofosfato cíclico, ou cAMP, que atua tanto aumentando a contratilidade, pelo estímulo da proteinocinase A (PKA), que fosforila e ativa os canais de cálcio, quanto no relaxamento cardíaco, por esta mesma enzima PKA que desinibe o retículo sarcoendoplasmático para o aumento do sequestro de cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático (CHONG; MICHEL, 2009).

A atividade destes dois mensageiros, cGMP e cAMP acabam devido à suas hidrólises por efeito de enzimas da família das Fosfodiesterases (PDE). Assim, elas tratam-se de um grupo de enzimas intracelulares envolvidas na hidrólise do cAMP para 5' AMP, e o cGMP, para 5' GMP. (LA FUENTE et al., 2001).

Desta forma, os inibidores da fosfodiesterase impedem a hidrólise de nucleotídeos cíclicos (cAMP, cGMP) às suas formas monofosfato, amplificando sua ação. A inibição seletiva da fosfodiesterase V resulta em maiores concentrações de cGMP, com a conseqüente melhoria do relaxamento do músculo liso. Ação esta que

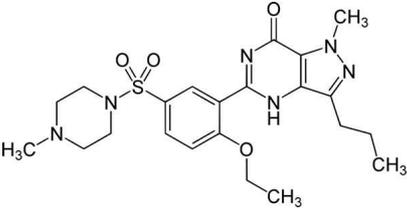
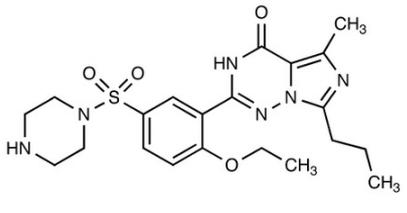
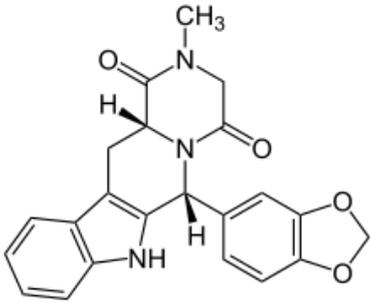
se tornou bastante significativa para o tratamento de disfunção erétil e criação de uma nova classe de fármacos, os inibidores da fosfodiesterase V (CHONG; MICHEL, 2009; LA FUENTE et al., 2001).

No tecido cavernoso do pênis, fosfodiesterase tipo 5 é a enzima responsável pela hidrólise do cGMP e consequente retorno do pênis ao estado flácido, a sua inativação permite que a ereção se mantenha por mais tempo. No entanto, é importante salientar que elas agem sob demanda, ou seja, funcionam somente quando ingeridas. Foram também identificados os tipos 2, 3 e 4 da fosfodiesterase no tecido erétil peniano, mas parece que não têm maior importância na fisiologia da ereção (JÚNIOR; FILHO; REIS, 2010; ALVES; VELLOSO, 2005).

Os inibidores seletivos da fosfodiesterase 5 são os principais medicamentos utilizados para a disfunção erétil. No MMAS (Massachusetts Male Aging Study), um estudo epidemiológico em 1920 homens entre 40 e 70 anos de idade, demonstrou a presença de função erétil de qualquer grau em 52% dos entrevistados, sendo de 25% a disfunção moderada e de 10% a completa. Este mesmo estudo demonstrou que aproximadamente 60% dos homens de 40 anos eram potentes, sendo que essa porcentagem caiu para 33% na faixa etária dos 70 anos (SILVA, 2010).

Fazem parte desta classe o citrato de sildenafil (Viagra®), vardenafila (Levitra®) e a tadalafila (Cialis®), e algumas de suas características farmacológicas podem ser vistas no quadro abaixo:

Tabela 1 - Principais medicamentos da classe dos inibidores das fosfodiesterases

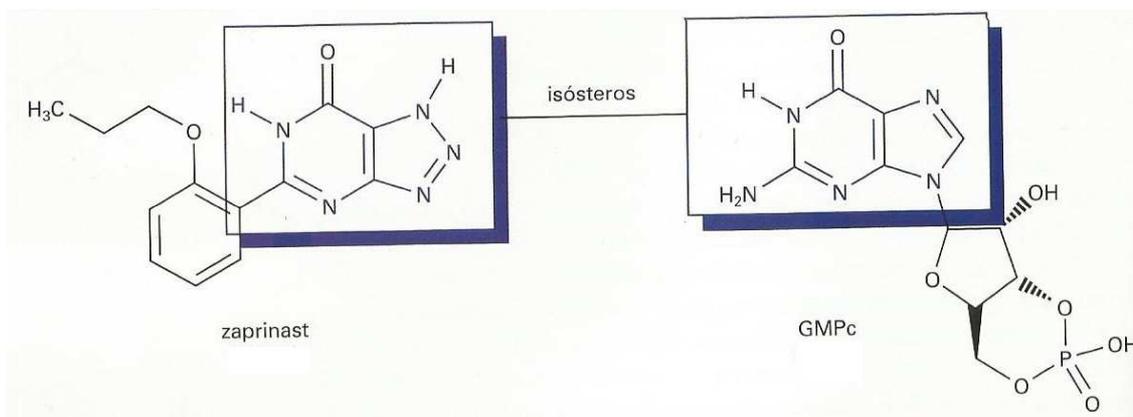
Medicamento e Estrutura Química	Informações
 <p>Sildenafil</p>	<p>Apresentado em comprimidos de 25, 50 e 100 mg. A dose inicial sugerida é de 50 mg administrado pelo menos 1 hora antes da atividade sexual. Dependendo da efetividade e da tolerabilidade, doses podem ser aumentadas para 100 mg ou diminuídas para 25 mg e a frequência máxima recomendada é de uma vez ao dia. O uso concomitante de alimentos não é fator limitante do medicamento, mas a ingestão de bebidas alcoólicas em excesso, próximo da sua administração pode interferir em sua absorção. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 a 5 horas e seu efeito clínico pode se estender por até 5 horas.</p> <p>É importante informar o paciente da necessidade do estímulo erótico para o bom funcionamento da medicação.</p>
 <p>Vardenafil</p>	<p>De estrutura molecular muito semelhante à da sildenafil, a vardenafil é apresentada em comprimidos de 5, 10 e 20 mg. A dose inicial recomendada é de 10 mg por via oral, 25 a 60 minutos antes da atividade sexual. Com base na eficácia e na tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para 20 mg ou reduzida para 5 mg. A frequência máxima recomendada é de uma vez ao dia. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 4 a 5 horas e o efeito clínico pode se estender por aproximadamente 10 horas. Absorção da vardenafil pode sofrer interferência com ingestão de alimentos e de bebidas alcoólicas. Observa-se que seu uso é indicado àquele paciente com indicação para o uso da sildenafil, mas que está receoso de seus efeitos colaterais.</p>
 <p>Tadalafila</p>	<p>Com fórmula molecular diferente das anteriores, a tadalafila tem seu diferencial no tempo de biodisponibilidade, 36 horas. É apresentada em comprimidos de 20 mg. A dose recomendada é de 20 mg, via oral, 30 a 60 minutos antes da atividade sexual. Sua concentração plasmática máxima é obtida em torno de 2 horas e sua vida média é de aproximadamente 17,5 horas. O efeito clínico pode se estender por aproximadamente 36 horas, a ingestão de alimentos não interfere na absorção. Muito se discutiu em seu lançamento sob possíveis efeitos colaterais, sendo o principal deles referente à espermatogênese, devido à ação da tadalafila sob a PDE 11 testicular. A dor muscular também pode limitar seu uso por alguns pacientes. O custo da medicação ainda é fator limitante para grande parte da população.</p>

Fonte: JÚNIOR; FILHO; REIS, 2010; ALVES; VELLOSO, 2005, com alterações.

3.5 Citrato de Sildenafil

Descoberto por acaso, o citrato de sildenafil, teve seus processos de desenvolvimento iniciados em meados de 1980, quando os laboratórios Pfizer da Inglaterra investigaram a possibilidade de terem um agente cardioativo atuando sobre uma isoforma específica da família das enzimas fosfodiesterases (PDE). Este alvo terapêutico havia sido validado para tratamento de cardiopatias, pelos efeitos vasodilatadores que apresentam alguns inibidores da PDE e nitratos orgânicos, doadores de óxido nítrico. Verificando a literatura, os pesquisadores descobriram que já haviam sido relatadas propriedade PDE-inibidoras para um derivado heterocíclico com sistema triazolo-pimidinona (que pode ser visto na figura 3) e a presença de PDE-5 foi verificada nas plaquetas de coelho, sendo assim iniciados os testes. A análise das propriedades da molécula identificou uma extensa similaridade entre e o cGMP, sendo este o marco inicial para a produção de protótipos até a forma atual do citrato de sildenafil (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Figura 3 - Similaridade do protótipo com o cGMP.



Fonte: SILVA, 2010.

O sildenafil entrou em uso clínico em 1991, tendo apresentado propriedades cardiovasculares inferiores ao esperado. Entretanto, inúmeros relatos de ereções provocadas pelo uso continuado deste fármaco em diversos pacientes do sexo masculino foram, posteriormente, racionalizados aos efeitos no músculo cavernoso. De fato, o sildenafil representou importante inovação terapêutica em termos de mecanismos de ação e por constituir o primeiro fármaco de uso oral para tratamento de disfunção erétil, fatos estes decisivos para determinar a alteração em sua indicação terapêutica (BARREIRO; FRAGA, 2008).

O citrato de sildenafil trata-se de um derivado metilpiperazínico, quimicamente designado como citrato de 1-[[3-(6,7-diidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol- [4,3-d]pirimidin-5-il) -4-etóxfenil] sulfonil]- 4- metilpiperazina¹. Indicado para o tratamento da disfunção erétil. Inibidor potente e seletivo da PDE 5, responsável pela degradação do cGMP no corpo cavernoso. Desta forma, ele atua favorecendo o relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos (principal estrutura erétil do pênis) e a dilatação das artérias que levam o sangue até eles, facilitando a entrada de sangue no pênis e conseqüentemente, favorecendo a ereção peniana (LIMA et al., 2010).

A ereção peniana ocorre quando as terminações nervosas e endotélio liberam substâncias que relaxam o músculo liso que circunda os espaços lacunares dos corpos cavernosos, e esse fenômeno produz vasodilatação das artérias cavernosas, aumentando o fluxo sanguíneo e a pressão de perfusão aos espaços lacunares. O relaxamento do músculo liso trabecular dilata os espaços lacunares, que enchem de sangue, o qual aumenta o volume do pênis. A expansão do espaço lacunar contra a túnica albugínea comprime os vasos subtunicais, ocasionando uma diminuição da drenagem venosa, criando-se assim um mecanismo veno-oclusivo que provoca a ereção (JÚNIOR; FILHO; REIS, 2010; SILVA, 2010).

O NO é o principal neurotransmissor periférico que promove o relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos, sintetizado pela enzima óxido nítrico sintetase. Ele atua sobre a célula muscular lisa, promovendo aumento da concentração intracelular de GMP cíclico (cGMP), que induz a dissociação do complexo actina-miosina, com diminuição da concentração intracelular de cálcio e conseqüente relaxamento das fibras musculares lisas (JÚNIOR; FILHO; REIS, 2010).

Este medicamento é contraindicado para pacientes em tratamento com medicamentos que contenham qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitritos orgânicos, pois ambos atuam na pressão arterial sistólica, e se administrados em conjunto, pode haver uma sinergia e redução significativa da pressão arterial (PFIZER, 2013; LIMA et al., 2010; ALVES; VELLOSO, 2005).

Em pacientes com vasos gravemente obstruídos, o fluxo miocárdico é dependente da pressão de perfusão, e uma diminuição excessiva na pressão arterial pode produzir isquemia de grande magnitude e infarto, sendo este o mecanismo pelo qual acredita-se que ocorreram os infartos relatados a utilização deste

medicamento (STEIN; HOHMANN, 2006). Desta forma, sugere-se cautela ao prescrever citrato de sildenafil para pacientes que tiveram infarto do miocárdio, derrame ou arritmia com risco de vida nos últimos seis meses. Também aconselha-se cuidado quando se prescreve para homens com pressão arterial inferior a 90/50 mmHg ou superior a 170/110 mmHg, com insuficiência cardíaca ou angina instável (LIMA et al., 2010).

Deve ser reconsiderada a dose para pacientes idosos ou em pacientes que utilizem medicamentos metabolizados pela via enzimática citocromo P450 isoforma 3A4, sendo que estes medicamentos incluem cimetidina, cetoconazol, eritromicina, e os inibidores da protease como o ritonavir (LIMA et al., 2010).

Os pacientes devem compreender que o citrato de sildenafil, não promove ou aumenta a libido, orgasmo ou ejaculação, que para que a ereção ocorra, é necessário que o homem receba a estimulação sexual (PFIZER, 2013; LIMA et al., 2010).

Os efeitos colaterais mais relatados pelos pacientes são referentes à cefaleia, ao rubor facial, congestão nasal e dispepsia, que podem ser explicados pela vasodilatação provocada pela medicação. Em doses mais elevadas (100 mg ou mais) um brilho visual transiente e aumento da percepção da cor azul foram as alterações observadas em alguns pacientes. Alguns fatores podem prejudicar o funcionamento da droga, como: ansiedade excessiva, hipogonadismo, diabetes descontrolada (LIMA et al., 2010; ALVES; VELLOSO, 2005).

3.6 Metodologia Analítica

Atualmente não se encontram inseridos em códigos oficiais, ou seja, na monografia do citrato de sildenafil os métodos aceitos para a identificação e doseamento desta substância. Porém, inúmeras são as técnicas descritas na literatura para sua análise, incluindo, o emprego da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção UV ou acoplada à espectrometria de massa, voltametria, cromatografia eletrocínica micelar, cromatografia gasosa, difratometria de raios-X, espectrometria no infravermelho, cromatografia líquida de ultra eficiência, eletroforese capilar, espectroscopia de ressonância magnética nuclear, e espectrofotometria. Sendo os métodos cromatográficos os mais empregados, e em diversas matrizes (formulações

farmacêuticas, plasma e urina) (apud ORTIZ; ANTUNES; LINDEN, 2010; WEINERT; PEZZA; PEZZA, 2008).

No âmbito da Criminalística do Departamento de Polícia Federal (DPF), medicamentos contendo o citrato de sildenafil são objeto de exames devido ao contrabando e a falsificação, que estão cada vez mais significativos, das especialidades farmacêuticas Viagra® e Cialis®. Dados do “Sistema Criminalística”, que gerencia informações periciais do DPF, mostram que foram emitidos pelo órgão 363 e 104 laudos de exame de produto farmacêutico (ORTIZ; ANTUNES; LINDEN, 2010).

Alguns estudos podem ser citados (tabela 2), para a validação de metodologias para a análise do citrato de sildenafil, sendo que todos obtiveram resultados confiáveis:

Tabela 2 - Metodologias validadas para a análise do citrato de sildenafil

Método	Amostra	Condições Analíticas	Referência
CLAE	Comprimidos	Coluna: C18 (3,9 × 300 mm) Fase móvel: acetato de amônio (pH 7,0) acetonitrila (1:1 v/v) Diluyente: fase móvel Detecção: 240 nm Vazão: 1,0 mL min ⁻¹ Conc. Amostra Analisada: 100mg Vol. Injeção: 20µL	DARAGHMEH et al., 2001
CLAE	Comprimidos	Fase móvel: acetonitrila e água (60:40 v/v) Diluyente: fase móvel Detecção: 292nm Vazão: 2,0 mL min ⁻¹ Conc. Amostra Analisada: 50mg Vol. Injeção: 20µL	ABOUL-ENEIN; HEFNAWY, 2003
CLAE	Comprimidos	Coluna: C18 Fase móvel: metanol, água e acetonitrila (60:20:20 v/v/v), pH 6,1. Diluyente: fase móvel Detecção: 290 nm Vazão: 0,5 mL min ⁻¹ Conc. Amostra Analisada: 50mg Vol. Injeção: 20µL	ABD-ELBARY; FODA; EL-GAZAYERLY, 2004
CLAE	Solução	Coluna: C18 (250 X 4,6mm, 5µm) Fase móvel: acetonitrila e solução aquosa contendo acetato de amônio e ácido fórmico 0,2% (v/v). Diluyente: metanol Detecção: 292 nm Vazão: 1,0 mL min ⁻¹ Conc. Am. Analisada: 0,80mg/mL Vol. Injeção: 5µL	ZHU et al., 2005
CLAE	Comprimidos	Coluna: C18, 5 µm, 150 mm x 4,6 mm Fase móvel: acetonitrila e tampão fosfato 70:30 (v/v, pH 7,0) Diluyente: fase móvel Detecção: 228 nm Vazão: 0,8 mL min ⁻¹ Conc. Amostra Analisada: 50mg Vol. Injeção: 10µL	REDDY; REDDY, 2008

CLAE	Comprimidos	Coluna: C18 (50 x 3,2 mm x 5 µm) Fase móvel: tampão de fosfato (pH = 3,0) e acetonitrila (75:25 v/v) Diluyente: fase móvel Detecção: 292 nm Vazão: 0,7 mL min ⁻¹ Conc. Amostra Analisada: 100mg Vol. Injeção: 100µL	GHODSI; KOBARFARD; TABATABAI, 2012
CLAE	Plasma sanguíneo de ratos	Coluna: C18 (150 x 4,6 mm x 5 µm) Fase móvel: etanol e água (85:15 v/v) Diluyente: metanol Detecção: 230 nm Vazão: 1,0 mL min ⁻¹ Conc. Amostra Analisada: 0,5mL Vol. Injeção: 20µL	TRIPATHI et al., 2012
Espectrofotometria	Forma pura e comprimidos	Conc. Amostra Analisada: 50mg Método Diluyente A ácido clorídrico e verde de bromocresol B ácido clorídrico e ciano cromoxano R tetracianoquinodimeta no	DINESH et al., 2002
Espectrofotometria	Comprimidos	Diluyente: metanol, p-cloranil e peróxido de hidrogênio Detecção: 535 Conc. Amostra Analisada: 20mg	WEINERT; PEZZA; PEZZA, 2008
Espectrofotometria	Forma pura e comprimidos	Conc. Amostra Analisada: 50mg Método Diluyente Dε A chromotrope 2B 5 B chromotrope 2R 5 C bi-3-fenilazo-6-o-carboxifenilazo ácido cromotrópico 5 D cloreto de bis-3,6-(hydroxyphenylazo) - ácido cromotrópico 5 E ácido -chromotropic bis-3,6- (N, N-dimetil azo fenil) 6 F ácido-3-fenilazo-6-o-hydroxyphenylazo chromotorpic 5	ISSA et al., 2010

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento da pesquisa

O estudo realizado trata-se de um estudo descritivo, analítico e transversal.

4.2 Local da pesquisa

A pesquisa teve sua parte experimental realizada no laboratório de controle de qualidade, no ensino do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul.

4.3 Amostras

4.3.1 Ilícitas

Foram analisadas quatro amostras com vinte comprimidos cada, produzidas pelo mesmo laboratório - Novophar -, com a marca - Pramil -, de lotes e validades: L.142565, V: 09/16; L. 142790, V: 10/16; L. 142168, V: 10/16; L 142769, V: 09/16. Estas amostras foram adquiridas em farmácias idôneas de um país vizinho ao Brasil.

4.3.2 Lícitas

Foram analisadas também amostras do citrato de sildenafil 50 mg referência, o Viagra®, com uma amostra de sete comprimidos do lote 40483007H e validade 05/18, que foram doação.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas amostras dentro do prazo de validade comercializadas de forma ilícita, de laboratório não credenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na forma farmacêutica comprimidos, contendo exclusivamente citrato de sildenafil 50 mg como substância ativa.

Foram excluídas amostras produzidas em laboratórios nacionais ou credenciados pela ANVISA, contendo outros princípios ativos que não o citado ou com mais de um deles, ou que não estiverem dentro do seu prazo de validade.

4.5 Procedimentos metodológicos

Para avaliação dos parâmetros de identificação e doseamento foi empregada a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência como método analítico.

4.5.1 Instrumentação

Utilizou-se o Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência SHIMADZU 10Vvp, equipado com bomba isocrática (modelo DGV – 14A), detector de ultravioleta (modelo SPD – 10 AV), injetor (modelo SIL – 10 AF), controladora (modelo SCL – 10A), coluna de fase reversa C18.

4.5.2 Reagentes e Substância Química de Referência (SQR)

Foram utilizados reagentes grau HPLC, sendo acetonitrila da marca J.T. Baker lote: 531792 com validade 09/17, e o acetato de amônio P.A.

A substância química de referência (SQR) utilizada foi a matéria-prima citrato de sildenafil produzida por Rakshit, da Índia, com validade 04/2020, lote 210052015SC, distribuído pela Fagron, que teve alguns padrões de qualidade avaliados.

4.5.3 Preparo das soluções

4.5.3.1 Fase Móvel

A fase móvel foi preparada por acetato de amônio (pH 6,85 +/- 0,05; 0,02M) e acetonitrila (1:1 v/v).

4.5.3.2 Solução Padrão

Para a solução padrão, preparou-se uma solução de 100 µg/mL com a SQR diluída em fase móvel.

4.5.3.3 Solução padrão para a curva de calibração

A curva de calibração foi determinada nas concentrações de 60 a 140 µg/mL de citrato de sildenafil.

4.5.3.4 Amostras

Determinou-se o peso médio de 20 comprimidos de cada amostra, em seguida, as unidades foram maceradas em gral de porcelana e transferiu-se o equivalente a 100 mg da substância ativa sildenafil (140 mg de citrato de sildenafil) para um balão volumétrico de 100 mL. Este balão foi submetido ao ultrassom por 15 min e seu conteúdo foi posteriormente centrifugado a 400 rpm durante 10 min. Transferiu-

se 5 mL do sobrenadante para um balão volumétrico de 50 mL. Utilizou-se a fase móvel para a preparação das soluções.

4.5.4 Condições Cromatográficas

Foi utilizada a eluição isocrática, com uma coluna C18 (3,9 mm x 300 mm; 10 µm) mantida em temperatura ambiente. As soluções foram injetadas com uma vazão de 1,0 mL/min e volume de injeção de 20 µL. A detecção ocorreu em 240 nm. Foram realizadas três injeções por análise (DARAGHMEH et al., 2001).

4.5.5 Métodos gerais aplicados aos medicamentos

4.5.5.1 Determinação do Peso Médio

Foram pesados individualmente os 20 comprimidos de cada lote em uma balança analítica, sendo calculados os pesos médios e desvio padrão (Farmacopeia Brasileira, 2010).

4.5.5.2 Identificação

A identificação foi realizada pela técnica de cromatografia líquida de alta eficiência, utilizando-se a matéria-prima do citrato de sildenafil como SQR. Os cromatogramas foram analisados comparando-se os tempos de retenção do ativo (DARAGHMEH et al., 2001).

4.5.5.3 Doseamento

O teor do fármaco foi determinado a partir da equação da reta obtida na determinação da curva de calibração com a substância química de referência (DARAGHMEH et al., 2001).

4.5.5.4 Uniformidade de Doses Unitárias

A uniformidade das doses foi determinada pelo método de variação de peso. O limite do valor de aceitação foi de 15 (Farmacopeia Brasileira, 2010).

4.5.6 Parâmetros de validação

4.5.6.1 Linearidade

A linearidade do método foi determinada nas concentrações de 60 a 140 µg/mL de sildenafil através do coeficiente de correlação e da análise de variância (ANOVA). As áreas absolutas das concentrações foram determinadas em triplicata e em três dias diferentes (Farmacopeia Brasileira, 2010).

4.5.6.2 Precisão

A precisão do método foi avaliada em apenas um nível, o intermediário, precisão intra-dia. Ela foi verificada em seis determinações na concentração de 100 µg/mL, com injeções em triplicata (Farmacopeia Brasileira, 2010).

4.5.7 Análises da Substância Química de Referência

Foram realizadas as análises de perda por dessecação, pH e ponto de fusão para a caracterização da matéria-prima como SQR.

4.5.7.1 Perda por Dessecação

A perda por dessecação foi determinada submetendo um grama da substância a 105°C durante três horas. A diferença percentual entre as pesagens antes e após caracteriza-se como perda por dessecação. O valor limite é de no máx. 2,0%, segundo o laudo do produto.

4.5.7.2 pH

Conforme descrito no laudo da matéria-prima, o pH foi verificado em uma concentração a 0,3% de citrato de sildenafil.

4.5.7.3 Determinação da Faixa de Fusão

A faixa de fusão foi determinada com o analisador Ponto de Fusão PF1500 da Gehaka. Os valores mínimo e máximo são de 182 a 196 °C, conforme o laudo do produto.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Determinação do Método Analítico

O desenvolvimento, a adaptação e a implementação de um método analítico para a análise de fármacos, envolve um processo de avaliação que garanta sua eficiência na rotina laboratorial, a validação. A validação deve demonstrar que o método é apropriado para finalidade pretendida, onde este é considerado válido quando suas características estão de acordo com os pré-requisitos estabelecidos (BRITO et al., 2003). A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados (BRASIL, 2003b).

No Brasil, a Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003 estabelece a definição dos parâmetros para a validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Para metodologias analíticas não descritas em farmacopeias ou formulários oficiais considera-se válida aquela que for avaliada pelos parâmetros especificidade e seletividade, linearidade, intervalo, precisão, limite de detecção (sensibilidade), limite de quantificação, exatidão e robustez.

O citrato de silfenafila não possui monografia descrita em farmacopeias ou formulários oficiais, desta forma, foi utilizada metodologia analítica por CLAE validada, de literatura confiável (DARAGHMEH et al., 2001) publicada em periódico de qualis A, para este estudo.

Dois itens importantes para um método analítico de qualidade também foram verificados neste estudo, a precisão intra-dia (Tabela 3) e a linearidade do método.

Tabela 3 - Valores de áreas absolutas obtidas na determinação da precisão intra-dia do método na concentração de 100 µg/mL de sildenafil.

Amostra	Média ⁽¹⁾	Desvio padrão	DPR
1	1153479,000	0,17391404	
2	1172249,000	1,68644131	
3	1151690,000	2,56149614	
4	1167681,000	0,29600019	0,69%
5	1158048,500	1,51227808	
6	1158593,000	1,19951326	

(1) Média de três determinações

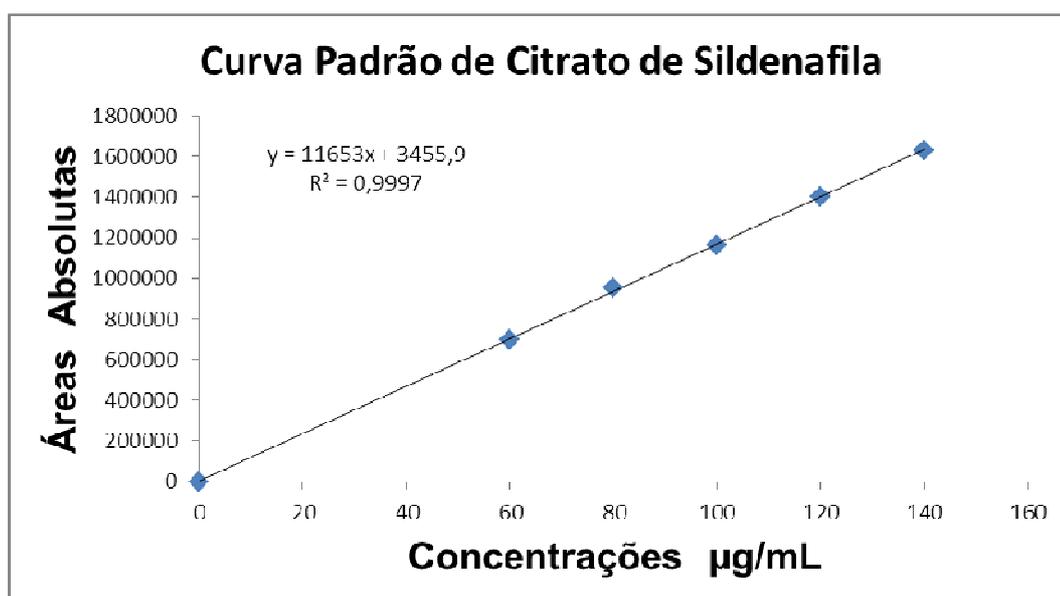
Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

A precisão de um método avalia o grau de concordância dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra, ou seja, trata-se de um parâmetro que avalia a proximidade entre várias medidas efetuadas em uma mesma amostra (ICH, 2005; CHASIN et al., 1998). A precisão é considerada em três níveis: repetibilidade (precisão intra-corrída), precisão intermediária (precisão inter-corrída) e reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial) (BRASIL, 2003b).

A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação percentual. O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 5 % (BRASIL, 2003b). Como pode ser verificado na Tabela 3, a precisão do método encontrou-se de acordo com as especificações, tendo seu valor de DPR abaixo de 5%.

A linearidade do método foi avaliada considerando o coeficiente de correlação da curva de calibração (Figura 4) construída no intervalo de 60 a 140 µg/mL de sildenafil e pela análise de variância (ANOVA) (Tabela 4). As áreas absolutas das soluções padrão contendo 60 a 140 µg/mL de sildenafil foram determinadas em triplicata e em três dias diferentes.

Figura 4 – Representação gráfica da curva padrão de sildenafil substância química de referência na concentração de 60 a 140 µg/mL obtida por cromatografia.



Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

Tabela 4 – Análise de Variância para a curva de calibração do citrato de sildenafil SQR.

Fonte de variação	Gl	Soma dos Quadrados	Variância	F Calculado	F Tabelado
Entre	4	1,6163E+12	4,0407E+11	1401,33*	3,48
Regressão linear	1	1,61549E+12	1,6154E+12	5602,52*	4,96
Desvio de linearidade	3	8,09E+08	269554196,2	0,9348	3,71
Resíduo	10	2883508009	288350800,9		
Total	14				

*Significativo para $p < 0,05$.

Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

A linearidade é definida como a capacidade do método analítico em fornecer resultados proporcionais à concentração do analito presente na amostra, dentro de uma faixa de concentração, na qual se pode correlacionar o valor de uma variável dependente (medida) por meio de uma variável independente (concentração). Ela pode ser determinada pela análise de uma série de calibradores, ou seja, soluções de diferentes concentrações, abrangendo a faixa de concentração de interesse (CHASIN et al., 1998).

A linearidade é determinada pela análise de, no mínimo, cinco concentrações diferentes, observando a relação linear aparente no exame visual do gráfico, e por método estatístico de determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, soma residual dos quadrados mínimos da regressão linear e desvio padrão relativo. Determina-se como critério de aceitação da linearidade do método um coeficiente de correlação (r) mínimo de 0,99 (BRASIL, 2003). Outros métodos estatísticos podem ser aplicados, adicionalmente, para avaliar a linearidade da curva, como por exemplo, a análise de variância (GIL, 2010).

Considerando o valor do coeficiente de correlação ($r = 0,9997$) obtido e a análise de variância (desvio de linearidade $< 3,71$; $p < 0,05$), o método demonstrou apresentar linearidade no intervalo de concentração selecionado.

5.2 Caracterização da matéria-prima

Segundo a Farmacopeia Brasileira, 2010, as substâncias químicas de referência (SQR) são produtos com uniformidade e pureza reconhecidos, destinados ao uso onde uma ou mais de suas propriedades será(ão) comparada(s) com a(s) da substância em exame.

As matérias-primas ao serem comercializadas apresentam seu laudo de análise e algumas de suas características podem ser verificadas para garantir sua identificação. Os ensaios de identificação possibilitam verificar, com um nível de certeza aceitável, que a identidade do material sob exame está de acordo com as suas especificações (Farmacopeia Brasileira, 2010).

O laudo da matéria-prima utilizada encontra-se no Anexo 1.

Foram determinados os valores de pH, perda por dessecação e ponto de fusão da matéria-prima para a sua caracterização e posterior utilização como SQR.

Os resultados desta caracterização podem ser visualizados na Tabela 5, bem como, os valores de referência estabelecidos no laudo de análise da matéria-prima.

Tabela 5 - Valores de pH, perda por dessecação e ponto de fusão da matéria-prima de citrato de sildenafil.

	pH	Ponto de Fusão (°C)	Perda por Dessecação
Amostra	4,13	186,2	0,898
Referência (laudo)	3,4 – 5,0	182 - 196	Máx. 2,0
Resultado	Conforme	Conforme	Conforme

Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

Os resultados demonstram que a matéria-prima pode ser utilizada como substância química de referência na determinação do teor e identificação do citrato de sildenafil nos medicamentos em teste.

5.3 Métodos gerais aplicados aos medicamentos

A Tabela 6, apresenta os resultados de peso médio obtidos nos quatro lotes de comprimidos contendo citrato de sildenafil 50 mg (Pramil®) e Viagra®, amostras ilícitas e lícitas, respectivamente.

Tabela 6 - Valores de peso médio das amostras ilícitas e lícitas.

Lotes Ilícitos	Média (g)	Desvio padrão	Resultado
142565	0,217	0,0026	Aprovado
142790	0,215	0,0021	Aprovado
142168	0,215	0,0030	Aprovado
142769	0,215	0,0027	Aprovado
Lote lícito			
40483007H	0,318	0,0019	Aprovado

Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

O peso médio permite avaliar a uniformidade de peso entre as unidades testadas, trata-se de uma medida importante visto que pesos em desacordo com as especificações podem gerar uma menor dosagem, e com isso o comprimido não produz a ação terapêutica esperada; ou uma maior dosagem, onde o medicamento pode apresentar toxicidade elevada (MESSA et al., 2014).

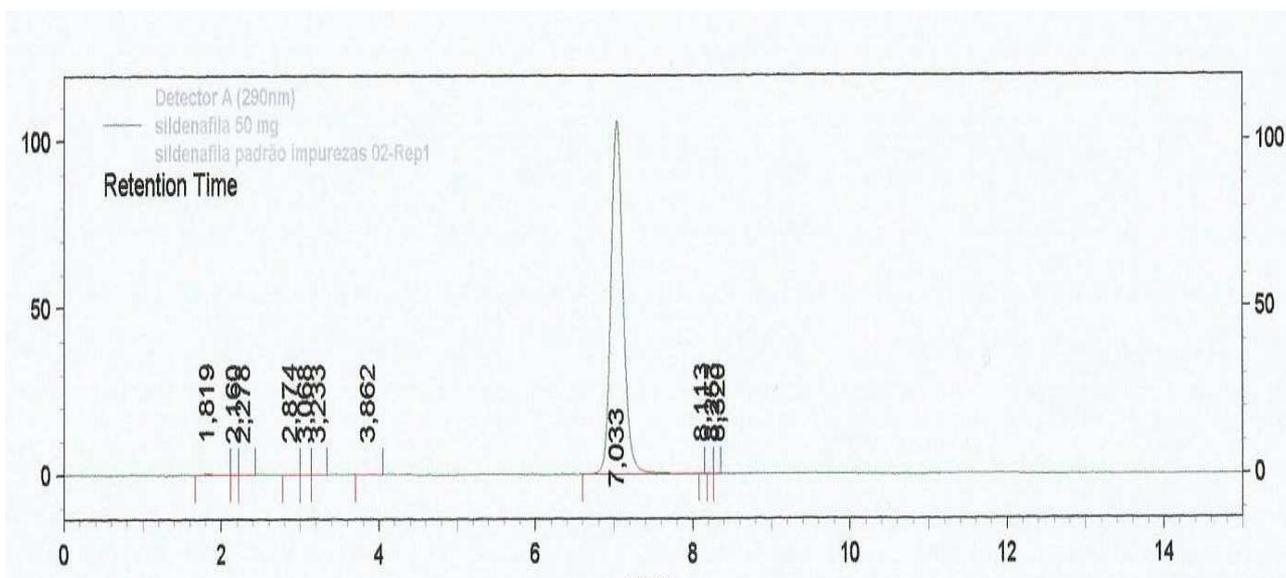
A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão são procedimentos importantes, uma vez que as formulações estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, os quais influenciarão também, na concentração dos princípios ativos em cada unidade (LINSBINSKI; MUSIS; MACHADO, 2008).

Conforme as especificações farmacopeicas, todos os lotes analisados encontram-se de acordo, ou seja, nenhuma das unidades está fora dos limites de variação de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio, e nenhuma está acima ou abaixo do dobro da porcentagem (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A identificação da substância ativa nos medicamentos analisados pode ser verificada nos cromatogramas (Figura 5, 6), onde o primeiro cromatograma demonstra o comportamento com a substância química de referência, e o segundo que demonstra o comportamento com uma amostra. As demais amostras se comportaram de forma muito similar, por isso seus cromatogramas não foram

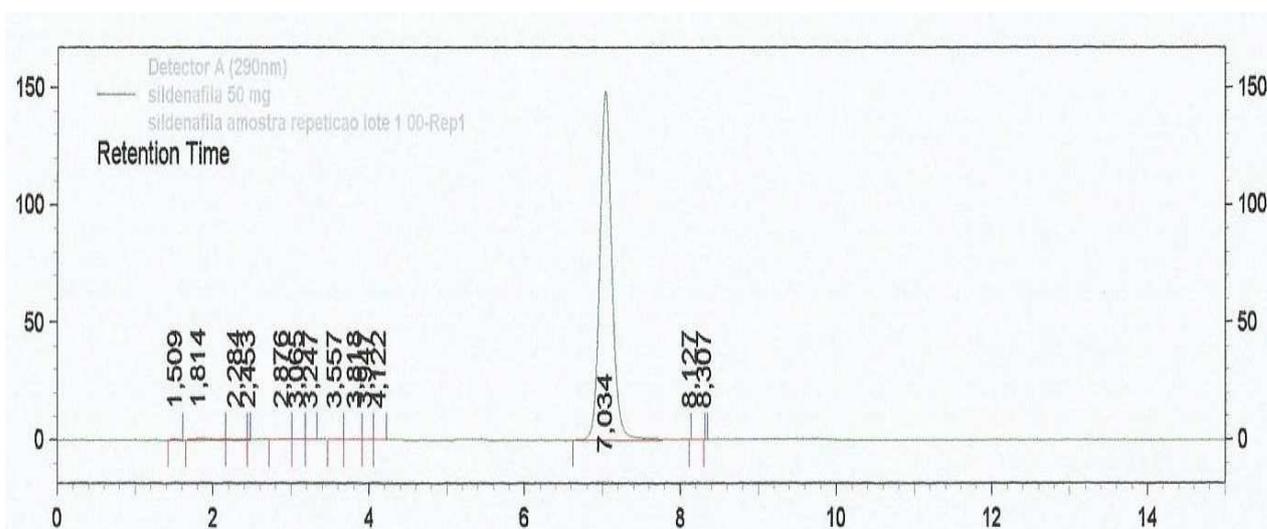
demonstrados. Pode-se perceber que os picos de retenção apresentaram-se similares tanto na intensidade quanto no tempo de retenção. O fato de não haverem outros picos de retenção demonstra também não haverem impurezas na amostra.

Figura 5 - Cromatograma da substância química de referência de citrato de sildenafil na concentração 100 µg/mL.



Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

Figura 6 - Cromatograma de uma amostra de citrato de sildenafil na concentração 100 µg/mL.



Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

Os métodos de identificação são ensaios analíticos qualitativos, que visam confirmar a identidade da substância ativa no insumo e produto farmacêutico. Considerando que o fármaco é a substância ativa do medicamento, sua identificação é quesito básico para a eficácia e segurança do produto (GIL, 2010).

Segundo Rao e colaboradores (2010), os produtos de degradação são impurezas que resultam de alterações químicas durante o armazenamento do medicamento, devido aos efeitos da luz, temperatura, pH, umidade e das características inerentes ao fármaco, da reação com os excipientes ou devido ao contato com a embalagem primária. A presença de traços de impurezas em medicamentos é inevitável, no entanto, esses níveis devem ser monitorados, pois impurezas podem, em alguns casos, reduzir a eficácia dos ativos farmacêuticos, bem como, aumentar a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos interferindo na segurança do ativo de interesse.

Conforme Daraghmeh e colaboradores (2001), as principais impurezas e compostos de degradação presentes em formulações contendo citrato de sildenafil são: 1- metil-4-nitro-3-n-propil-5-carboxamida pirazol; 4-amino-1-metil-3-n-propil-5-carboxamida pirazol; 4-(2-etoxibenzoilamino)-1-metil-3-n-propil-5-pirazol carboxamida; e o 5-(2-etoxifenil)-1-metil-3-n-propil-pirazole [4,3-d] pirimidina-7-1. Estes compostos foram identificados em estudo similar ao realizado no presente trabalho, apresentando picos e tempos de retenção diferentes ao do citrato de sildenafil, não interferindo na análise qualitativa e quantitativa do ativo de interesse.

Contudo, Ortiz e colaboradores (2013) ao verificarem a autenticidade de comprimidos de sildenafil (Viagra®) e de tadalafila (Cialis®), por espectroscopia por refletância total atenuada no infravermelho com Transformada de Fourier em amostras lícitas e apreendidas por falsificação no Rio Grande do Sul, Brasil, identificaram ambas as substâncias ativas no medicamento rotulado como Cialis® e outras substâncias análogas não identificadas em ambos os medicamentos.

Meejung e Suyoun (2012) ao realizarem análises quantitativa e qualitativa em amostras de medicamentos contrabandeados contendo citrato de sildenafil e tadalafila, na Coreia, encontraram impurezas incluindo a ioimbina, hydroxyhomosildenafil, thiosildenafil, dimethylsildenafil, hydroxyvardenafil, e aminotadalafil.

Stecher e colaboradores (2009), analisaram 316 amostras de medicamentos suspeitos de serem falsificações do medicamento Viagra® 100 mg, apenas 32

(10,1%) continham realmente o citrato de sildenafil e sua dosagem encontrava-se dentro do limite de variação permitido (+/- 10%) em relação a quantidade rotulada; 78 (24,7%) não continham o princípio ativo e destes 27 unidades continham metronidazol e 2 unidades continham tadalafila. Neste estudo também foram encontradas outras substâncias como tinta comercial e pó de talco, além de tinta de impressora para coloração dos comprimidos.

Os teores médios obtidos de citrato de sildenafil nos medicamentos ilícitos e lícitos encontram-se na Tabela 7, determinados por cromatografia líquida de alta eficiência.

Tabela 7 - Teor médio de citrato de sildenafil nos medicamentos ilícitos e lícitos.

Lote	142565	142790	142168	142769	40483007H
Lícito/Ilícito	Ilícito	Ilícito	Ilícito	Ilícito	Lícito
Teor (%)⁽¹⁾	98,79	97,24	98,34	97,22	99,55
DPR	1,70	2,41	2,17	2,09	0,005
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

(1) Determinações em triplicata no mesmo dia

Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

Para Zarbielli e colaboradores (2006), a determinação do teor do fármaco é quesito importante para a qualidade dos produtos farmacêuticos, isto porque, ele determina a quantidade de princípio ativo que será administrada no paciente, doses incorretas acarretam no aumento dos efeitos adversos e da toxicidade ou na ineficiência terapêutica do fármaco. Efeitos relativos à sobredosagem ou subdosagem podem ser extremamente prejudiciais, podendo levar o indivíduo a morte.

No presente estudo, todos os lotes apresentaram seus valores de teor dentro da variação de 90 a 110% de sildenafil. Contudo, estes resultados não são similares aos descritos por Ortiz e colaboradores (2010) que determinaram a concentração de citrato de sildenafil em medicamentos contrabandeados e/ou falsificados, em 22 amostras de origem estrangeira, sem registro ativo no Brasil e 2 falsificações, onde nove apresentaram percentual de fármaco fora da faixa especificada de 90 a 110% de fármaco, chegando a encontrar valores abaixo de 60%.

Não são similares também, aos descritos por Meejung e Suyoun (2012), que ao analisarem o teor de 73 amostras falsificadas contendo o princípio ativo sildenafil, obtiveram uma variação de 4,3 a 453,2 mg por amostra, sendo que apenas 10% apresentaram-se dentro do rotulado, com uma proporção de casos com mais de 100 mg de princípio ativo de 50%.

Campbell e colaboradores (2012) ao determinarem o teor de fármaco em medicamentos falsificados com o princípio ativo sildenafil, encontraram valores que variaram de 30% a 50% em relação ao valor nominal declarado no rótulo do produto.

Da mesma forma, Stecher e colaboradores (2009) ao analisarem 316 amostras de medicamentos falsificados de sildenafil, verificaram que 75,0% destas continham teor de fármaco abaixo de 90% do conteúdo rotulado, 15% apresentaram teor acima de 110% e apenas 10% do total estavam de acordo.

A determinação da uniformidade de doses unitárias foi verificada pelo método de variação de peso e os resultados encontrados estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Determinação da uniformidade de doses unitárias dos medicamentos ilícitos.

Lote	142565	142790	142168	142769
Teor(%)⁽¹⁾	98,79	97,24	98,34	97,22
VA	0,006	1,26	0,16	1,29
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

(1) Média de dez determinações.

Fonte: Dados da pesquisadora, 2015.

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo. O método de uniformidade de conteúdo aplica-se para preparações em doses unitárias que apresentam quantidade de princípio ativo igual ou menor do que 25 mg e baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). O método de variação de peso

calcula o conteúdo do princípio ativo, assumindo distribuição homogênea deste na forma farmacêutica, a partir do resultado do doseamento, em função da variação de peso das unidades em análise (ROESCH; VOLPATO, 2010).

A determinação da uniformidade de doses unitárias é quesito importante para avaliar, por exemplo, se o processo de mistura da formulação foi eficiente, resultando na garantia de que cada unidade contenha a mesma dose (RIGOBELLO et al., 2013). Isto é de fundamental importância, uma vez que a dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e ineficácia terapêutica, assim, garantir a dose unitária dos fármacos através das análises de teor e de uniformidade de conteúdo é de extrema relevância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que assegura a quantidade de princípio ativo presente na formulação da forma farmacêutica a ser administrada no organismo (COUTO; TAVARES, 2011).

As amostras analisadas apresentaram-se uniformes, pois apresentaram seu valor de aceitação (VA) menor do que 15; limite este estabelecido pelo método farmacopeico.

Os resultados encontrados neste estudo diferem dos demais estudos realizados com medicamentos ilícitos, e este fator possivelmente deve ser decorrente da utilização de apenas uma marca de medicamento e apenas 4 lotes diferentes deste medicamento, e ainda da dificuldade encontrada pelo pesquisador no fornecimento destas amostras junto ao órgão fiscalizador, havendo necessidade da aquisição comercial de algumas amostras de forma ilícita na fronteira entre Brasil e Paraguai.

As amostras analisadas foram então adquiridas em farmácias do país vizinho com nome comercial de "Pramil®", sendo este produto considerado como medicamento contrabandeado. Elas foram fornecidas apenas em suas embalagens primárias e sua bula foi fornecida quando solicitado pelo comprador. Nenhuma orientação de uso ou possíveis efeitos colaterais foram declaradas pelo atendente no momento da compra.

Contudo, como observado nos estudos anteriores, dentre os medicamentos falsificados e analisados, apenas um pequeno percentual realmente apresentava teor do princípio ativo dentro dos limites de 90 a 110%. Desta forma, acredita-se que com uma maior amostragem e diferentes laboratórios, a ausência de qualidade provavelmente seria constatada.

CONCLUSÃO

Os quatro lotes de medicamentos adquiridos de forma ilícita para a realização deste estudo apresentaram teores e identificação de citrato de sildenafil e uniformidade de doses unitárias dentro dos padrões de qualidade aceitáveis. Contudo, este fato isolado não pode certificar a qualidade da ampla quantidade de medicamentos contendo citrato de sildenafil comercializados no país de forma ilícita.

REFERÊNCIAS

ABD-ELBARY; A., FODA; N. H.; EL-GAZAYERLY, O. N. Stability Indicating High Performance Liquid Chromatographic Assay for the Determination of Sildenafil Citrate in Bulk and in Formulations. Cairo: *Chromatographia*, v. 59, n. 9/10, p. 561-566, 2004.

ABOUL – ENEIM, H. Y.; HEFNAWY, M. M. Rapid Determination of Sildenafil Citrate in Pharmaceutical Preparations Using Monolithic Silica HPLC Column. New York: *Journal of liquid chromatography & related technologies*, v. 26, n. 17, p. 2897–2908, 2003.

ALVES, L. S.; VELLOSO, A. P. Tratamento da disfunção erétil. Minas Gerais: *Revista Médica de Minas Gerais*, v.15, n.2, p.110-113, 2005.

AMES J.; SOUZA D. Z. Falsificação de medicamentos no Brasil. São Paulo: *Revista de Saúde Pública*, v.46, n.1, p.154 – 159, 2012.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira. 5ª Ed. Brasília, 2010.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 210. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. De 14 de agosto de 2003a.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalítico". De 29 de maio de 2003b.

BRASIL, Medicamentos Falsificados. Diretrizes para o desenvolvimento de medidas de combate a medicamentos falsificados / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 17. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. De 16 de abril de 2010a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia Prático para Identificação de Medicamentos Irregulares no Mercado / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 24p, 2010b.

BRASIL. Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos. 1ª Edição / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011.

BRITO, N. M. et al., Validação de Métodos Analíticos: Estratégia e Discussão. *Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia. e Meio Ambiente*, v. 13, p. 129-146, 2003.

CAMPBELL, N. et al., Internet-Ordered Viagra (Sildenafil Citrate) Is Rarely Genuine. Atlanta: *American Urological Association*, n.9, p. 2943-2951, 2012.

CHASIN, A.A. da M. et al., Validação de métodos em análises toxicológicas uma abordagem geral. *Revista Brasileira de Toxicologia*, v.11, n.1/6, 1998.

CHONG, D.; MICHEL, T. Farmacologia do Tônus Vascular. In: GOLAN, David E. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Cap21, 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

COLLINS, C. H.; GUIMARÃES, L. F. L. Cromatografia líquida de alta eficiência. In: *Introdução a métodos cromatográficos*. 7ª ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 1997. p.183-238.

COUTO, A.G.; TAVARES, R.C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. v. 32, n.1, p. 263-268, 2011.

DALFOVO, M. S.; LANA, R. A.; SILVEIRA, A. Métodos quantitativos e qualitativos: um resgate teórico. Blumenau: *Revista Interdisciplinar Científica Aplicada*, v.2, n.4, p.01- 13, 2008.

DARAGHMEH, N. et al. Determination of sildenafil citrate and related substances in the commercial products and tablet dosage form using HPLC. Oxford: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.25, p.483–492, 2001.

DINESH, N. D. et al. Extractive spectrophotometric methods for the assay of sildenafil citrate (Viagra) in pure form and in pharmaceutical formulations. *Talanta*, n.57, p.757–764, 2002.

GHODSI, R.; KOBARFARD, F.; TABATABAI S. Application of Narrow-Bore HPLC Columns in Rapid Determination of Sildenafil Citrate in Its Pharmaceutical Dosage Forms. Irã: *Services Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, n.1, v.11, p.123-127, 2012.

GIL, E.S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 511 p.

HURTADO, R. L.; LASMAR, M. C. Medicamentos falsificados e contrabandeados no Brasil: panorama geral e perspectivas de combate ao seu consumo. Rio de Janeiro: *Caderno de Saúde Pública*, n.4, v.30, p. 891- 895, 2014.

ICH - International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1), 2005. Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>. Acesso em 20 de setembro de 2015.

ISSA, Y. M. et al. Spectrophotometric determination of sildenafil citrate in pure form and in pharmaceutical formulation using some chromotropic acid azo dyes. *Spectrochimica Acta Part A*, n75, p.1297–1303, 2010.

JUNG, C. R. et al. A new methodology for detection of counterfeit Viagra® and Cialis® tablets by image processing and statistical analysis. *Forensic Science International*, v. 216, p.92–96, 2012.

JÚNIOR A. N.; FILHO M. Z.; REIS R. B. dos. (Org.). *Urologia Fundamental*. 1 ed. São Paulo: Planmark Editora Ltda, v.1, 2010.

KOROLKOVAS, A. Química farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 783 p.

LA FUENTE, J. et al. A família das fosfodiesterases. Portugal: *Acta Urológica Portuguesa*, v.18, n. 2, p.17-21, 2001.

LANÇAS, F. M. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”? *Scientia Chromatographic*, v. 1, n. 2, 2009.

LEAL, M. L. C. M. et al. Guia de Auxílio na Implantação de Boas Práticas em Produtos Para Saúde. Brasil: *Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial*, 2012.

LIMA, D. B. et al. Saúde do Homem. 48º Congresso do Hupe. In: *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. Rio de Janeiro: Ano 9, 2010.

LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008.

MEEJUNG P.; PRASANTHI S. A. Quantitative Analysis of Sildenafil and Tadalafil in Various Fake Drugs Recently Distributed in Korea. *Journal of Forensic Sciences*, v. 57, p. 1637–1640, 2012.

MENDOZA. R. A. Medicamentos: falando de qualidade. 1ªed, Rio de Janeiro: *ABIA*, 2008.

MESSA, R. V. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados – MS. *Interbio*, v.8, n.1, p. 72-78, 2014.

NARDELLI, B. et al. Medicamento Falsificado. Especialistas discutem combate à pirataria. In: Boletim Informativo da Anvisa. Ed. nº 63, p. 6-8, 2006.

ORTIZ, R. S.; ANTUNES, M. V.; LINDEN, R. Determinação de citrato de sildenafil e de tadalafila por cromatografia líquida de ultraeficiência com detecção por arranjo de diodos (CLUE-DAD). São Paulo: *Química Nova*, v. 33, n. 2, p.389-393, 2010.

ORTIZ, R. S. et al. Counterfeit Cialis and Viagra fingerprinting by ATR-FTIR spectroscopy with chemometry: Can the same pharmaceutical powder mixture be used to falsify two medicines? *Forensic Science International*, v.226, p. 282–289, 2013.

PEREIRA, F. W. R.; BARROCO R. Gestão da qualidade na indústria farmacêutica. In: Oliveira OJ. Gestão da qualidade: tópicos avançados. São Paulo: Thompson, 2004.

PERES, T. B. Noções básicas de cromatografia. *Biológico*, São Paulo, v. 64, n. 2, p. 227-229, 2002.

PFIZER. Bula citrato de sildenafil (Viagra®), 2013.

PINTO, T. de J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T..Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. 325 p.

RAO, N. R.; KIRAN, M.; PRASANTHI N. L. Pharmaceutical impurities: an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, v. 44, n. 3, p. 302–306, 2010.

RAFF, Hershel; LEVITZKY, Michael G. Fisiologia médica: uma abordagem integrada. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012.

REDDY, P. K. B.; REDDY, R. Y. Validation and Stability Indicating RP-HPLC Method for the Determination of Sildenafil Citrate in Pharmaceutical Formulations and Human Plasma. *E-Journal of Chemistry*, n.2, v.5, p.1117-1122, 2008.

RIGOBELLO, C. et al., Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. *Acta Scientiarum*. v. 35, n. 1, p. 85-90, 2013.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. *Revista Uningá Review*, v.20, n.2, p.97-103, 2014.

ROESCH G.C.; VOLPATO N.M. A harmonização da avaliação farmacopeica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos. *Infarma*, v. 22, n. 1/4, 2010.

SILVA, L. A. da; CORREIA, A. de F. K. Manual de Boas Práticas de Fabricação para Indústria Fracionadora de Alimentos. *Revista de Ciência & Tecnologia*. v.16, n. 32, p. 39-57, 2009.

SILVA, P. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1325 p.

STECHEER J. V. et al. Analysis of Pharmaceuticals Seized by Authorities for Suspicion of Being Counterfeit VIAGRA® (Sildenafil Citrate). *12th Congress of the European Society for Sexual Medicine*. Lyon, France, 2009.

STEIN, R; HOHMANN C. B. Atividade Sexual e Coração. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.86, n.1, 2006.

TONHI E, et al. Fases estacionárias para cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa, (CLAE-RF) baseada em superfície de óxidos inorgânicos funcionalizados. *Quimica Nova*, v. 25, p. 616 - 623, 2002.

TRIPATHI, A.S. Development and validation of RP-HPLC method for sildenafil citrate in rat plasma-application to pharmacokinetic studies. *Saudi Pharmaceutical Journal*, n.21, p. 317–321, 2012.

WEINERT, P.; PEZZA, L.; PEZZA, H. R. Determinação espectrofotométrica de citrato de sildenafil em formulações farmacêuticas. São Paulo: *Quimica Nova*, v.31, n. 5, p.1112-1116, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Medicines: spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit (SFFC) medicines. 2012. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/es/>. Acesso: 04 de abril de 2015.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D.; MENDEZ, A. S. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim – RS. Rio Grande do Sul: *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 87, n. 2, p. 55-59, 2006.

ZHU, X. et al. Simultaneous determination of sildenafil, vardenafil and tadalafil as forbidden components in natural dietary supplements for male sexual potency by high-performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, v.1066, p.89–95, 2005.

ANEXOS



CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DE QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S:1.01284-7
Aut.Especial de Funcionamento M.S:1.10238-0

Página 14/14
Impressão 24/08/15 21:02
NF. 081.217 de 24/08/2015

Insumo: **SILDENAFILA CITRATO**

Lote : 15073751C01

Origem : Índia

Fabric : 05/2015

Lote Fab: 210 05 2015 SC

Procedencia : Índia

Validade : 04/2020

Formula : C22 H30 N6 O4 S.C6 H8 O7

PM : 666.70

Frac : 1109015 14/08/2015

DCB : 07991

DCI : 7374

CAS : 171599-83-0

Ensaio	Especificação	Resultado	Referencia
* DESCRIÇÃO	PÓ CRISTALINO BRANCO A QUASE BRANCO	PÓ CRISTALINO QUASE BRANCO	FABRICANTE
* SOLUBILIDADE	FACILMENTE SOLÚVEL EM DIMETILFORMAMIDA	CONFORME	FABRICANTE
* SOLUBILIDADE	POUCO SOLÚVEL EM METANOL	CONFORME	FABRICANTE
* IDENTIFICAÇÃO	IV - O ESPECTRO DA AMOSTRA ESTÁ DE ACORDO COM O DO PADRÃO	CONFORME	FABRICANTE
* PERDA POR DESSECAÇÃO	MÁXIMO: 2,0% (3 HORAS/105°C/1g)	0,64%	FABRICANTE
* PONTO DE FUSÃO	182°C - 196°C	190,4°C	FABRICANTE
* pH	3,5 - 5,0 (SOLUÇÃO 0,3% EM ÁGUA)	3,58	FABRICANTE
* METAIS PESADOS	MÁXIMO: 20 ppm	< 20 ppm	FABRICANTE
* RESÍDUO POR IGNIÇÃO	MÁXIMO: 0,2%	0,06%	FABRICANTE
* CONTEÚDO DE ÁCIDO CÍTRICO	28,0 - 32,0%	28,79%	FABRICANTE
* SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS	IMPUREZAS INDIVIDUAL: MÁXIMO 0,3%	NÃO DETECTADO	FABRICANTE
* SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS	TOTAL DE IMPUREZA: MÁXIMO 1,0%	NÃO DETECTADO	FABRICANTE
* SOLVENTE RESIDUAL	DICLOROMETANO: MÁXIMO 600 ppm	NÃO DETECTADO	FABRICANTE
* SOLVENTE RESIDUAL	ACETONA: MÁXIMO 5000 ppm	NÃO DETECTADO	FABRICANTE
* SOLVENTE RESIDUAL	ACETATO DE ETILA: MÁXIMO 5000 ppm	NÃO DETECTADO	FABRICANTE
* SOLVENTE RESIDUAL	METANOL: MÁXIMO 3000 ppm	88,48 ppm	FABRICANTE
* SOLVENTE RESIDUAL	TOLUENO: MÁXIMO 890 ppm	NÃO DETECTADO	FABRICANTE
* TEOR	98,0% - 102,0% (BASE ANIDRA)	98,79%	FABRICANTE
* DENSIDADE APARENTE	INFORMATIVO (SEM COMPACTAÇÃO)	0,41 g/mL	MÉT.GERAL FB V

NOMENCLATURA : SILDENAFILA CITRATO

Ficha de Segurança

SEGURANÇA : ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS, AO ABRIGO DO CALOR E UMIDADE. TEMPERATURA AMBIENTE.

OBS: (*) Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade SM Empreendimentos Farmacêuticos LTDA CNPJ: 44.015.477/0006-20 e os demais ensaios foram transcritos conforme o Certificado de Análise do Fabricante