

# **CURSO DE FARMÁCIA**

Luziane Priscila Giasson Sincas

**CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS ORAIS E INJETÁVEIS  
CONTENDO ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA**

Santa Cruz do Sul

2016

Luziane Priscila Giasson Sincas

CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS ORAIS E INJETÁVEIS  
CONTENDO ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade de Santa Cruz do Sul como requisito parcial  
para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Lisoni Muller Morsch

Santa Cruz do Sul

2016

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família, especialmente minha mãe, pela paciência, incentivo e apoio; à professora orientadora Lisoni, pelos conhecimentos ensinados, com muita clareza e tranquilidade; à farmacêutica Jéssica, pelo auxílio durante as práticas; e aos amigos e colegas que contribuíram ao longo de todos os semestres.

Também agradeço ao Programa Universidade para Todos (PROUNI) pela concessão da bolsa de estudos que me permitiu chegar até aqui.

“I’m a great believer in luck,  
and I find the harder I work,  
the more I have of it.”

- Thomas Jefferson

## RESUMO

O acetato de medroxiprogesterona é um hormônio sintético esteroidal com estrutura e ação semelhantes à progesterona endógena, sendo indicado principalmente como método contraceptivo na forma de suspensão injetável e para tratamento de amenorreia secundária na forma de comprimidos. Para serem comercializados, a indústria farmacêutica deve garantir que os medicamentos possuam qualidade, segurança e eficácia comprovados. Através do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação espera-se obter medicamentos de qualidade e o Controle de Qualidade averigua através de testes analíticos se estes atendem as especificações farmacopeicas. A importância da qualidade de um medicamento se baseia na influência direta deste em afetar a eficácia do tratamento. Os objetivos desse trabalho foram analisar a qualidade físico-química de acetato de medroxiprogesterona de diferentes marcas em duas formas farmacêuticas, comprimidos 10 mg e suspensão injetável 150 mg/mL. Para esse propósito, foram analisados os parâmetros farmacopeicos de peso, desintegração, uniformidade de doses unitárias e doseamento do princípio ativo. A uniformidade de doses unitárias foi analisada pela espectrofotometria na luz ultravioleta-visível a 242 nm e o doseamento por cromatografia líquida de alta eficiência, em coluna C18 de 5 µm (25 x 4,6 mm), mantida a 40 °C, usando eluição isocrática com a fase móvel de tetrahydrofurano/acetronitrila/água (10:35:55); vazão de 2 mL/ min; detecção ultravioleta a 241 nm. Os resultados da determinação de peso médio, tempo de desintegração e uniformidade de doses unitárias para ambos medicamentos de uso oral encontraram-se dentro dos limites especificados. Contudo, o resultado do doseamento para os medicamentos de uso oral apresentou teores acima do permitido. Para as suspensões injetáveis, duas atenderam as especificações farmacopeicas do teste de doseamento, enquanto uma excedeu o limite estabelecido. O excesso de princípio ativo pode desencadear reações adversas e risco de toxicidade, especialmente na forma de injetável. Dessa forma, concluiu-se que a qualidade dos medicamentos precisa ser melhor fiscalizada após a comercialização e que a monitorização constitui uma medida importante para assegurar o acesso a medicamentos com qualidade, eficazes e seguros à população.

Palavras-chave: acetato de medroxiprogesterona, comprimidos, solução injetável, controle de qualidade.

## ABSTRACT

Medroxyprogesterone acetate is a synthetic steroidal hormone with similar molecular structure and activity of endogenous progesterone, indicated as a contraceptive method in an injectable suspension and in the secondary amenorrhea treatment as tablets. For proper commercialization, pharmaceutical industry must guarantee drugs parameters of quality, efficacy and security. By ensuring Good Manufacturing Practices, medicines are expected to be meet quality standards and Quality Control analytical testing services investigate whether they meet pharmacopoeial specifications. The importance of quality is based on its direct influence on treatment efficacy. The aim of this study was to analyse physicochemical quality of medroxyprogesterone acetate from different brands in both dosage forms, 10 mg tablets and 150 mg/mL injectable suspension. For this purpose, parameters of weight, disintegration, uniformity of content and assay of active ingredient specified on pharmacopoeias were analysed. Content uniformity was analysed by ultraviolet-visible light spectrophotometry at 242 nm and assay of active ingredient by high performance liquid chromatography, in a 5  $\mu$ m C18 column (25 x 4,6 mm) maintained at 40°C, using isocratic elution with a tetrahydrofuran/acetonitrile/water (10:35:55) mobile phase; 2 mL/min flow rate; UV detection was performed at 241 nm. The obtained results in weight variation, disintegration time and content uniformity for both orally drugs showed parameters within specified limits. However, the results of assay for both orally drugs showed content of active ingredient beyond the limits. For injectable suspension, two samples were within the limits of assay, while one exceed the maximum allowed content. Active ingredient in excess can induce adverse effects and increase the risk of toxicity, especially in an injectable dosage form. In this way, is possible to conclude that quality of drugs needs more surveillance after commercialization, and that monitoring can be an important measure to ensure access of medicines of quality, efficacy and safety by the population.

Keywords: medroxyprogesterone acetate, tablets, injectable suspension, quality control.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Esquema representativo dos níveis de diversos hormônios e seus efeitos no endométrio durante o ciclo menstrual .....	14
Figura 02 – Estrutura do acetato de medroxiprogesterona, um hormônio esteroidal semelhante à progesterona .....	20
Figura 03 – Estrutura da progesterona endógena .....	20
Figura 04 – Espectro infravermelho em disco de brometo de potássio do acetato de medroxiprogesterona SQR.....	39
Figura 05 – Espectro infravermelho em disco de brometo de potássio da amostra analisada de acetato de medroxiprogesterona.....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Medicamentos que apresentaram irregularidades no doseamento do princípio ativo .....	27
Tabela 02 – Metodologias validadas para a determinação de medicamentos contendo o hormônio acetato de medroxiprogesterona em diferentes formas farmacêuticas .....	28
Tabela 03 – Limites de variação para determinação de peso de formas farmacêuticas sólidas em dose unitária .....	34
Tabela 04 – Valores de peso médio e desvio padrão das amostras de comprimidos A e B .....	40
Tabela 05 – Tempo de desintegração dos comprimidos A e B.....	41
Tabela 06 – Valores de aceitação no teste de uniformidade de doses unitárias para os comprimidos A e B.....	42
Tabela 07 – Teores de acetato de medroxiprogesterona obtidos pelo método quantitativo por CLAE/HPLC para comprimidos e suspensões injetáveis.....	44



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>13</b>
3.1 Ciclo menstrual.....	13
3.1.1 Amenorreia .....	15
3.1.2 Sangramento uterino disfuncional .....	15
3.2 Medicamentos .....	15
3.2.1 Anticoncepcionais .....	17
3.2.1.1 Anticoncepcionais orais combinados .....	18
3.2.1.2 Anticoncepcionais com progestogênio isolado .....	18
3.3 Acetato de medroxiprogesterona .....	19
3.3.1 Acetato de medroxiprogesterona injetável.....	20
3.3.2 Acetato de medroxiprogesterona de uso oral .....	21
3.4 Boas práticas de fabricação .....	22
3.5 Garantia da qualidade .....	23
3.6 Controle de qualidade .....	24
3.6.1 Medicamentos de baixa qualidade.....	26
3.7 Métodos analíticos .....	27
3.7.1 Cromatografia líquida de alta eficiência .....	29
3.7.2 Espectrofotometria UV-visível.....	30
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
4.1 Delineamento da pesquisa.....	31
4.2 Local da pesquisa.....	31
4.3 Amostras.....	31
4.4 Procedimentos metodológicos.....	31
4.4.1 Instrumentação .....	31
4.4.2 Substância química de referência (SQR).....	32
4.4.2.1 Infravermelho .....	32
4.4.2.2 Ponto de fusão .....	32
4.4.2.3 Perda por dessecação.....	32
4.4.3 Reagentes.....	33
4.4.4 Determinação de peso.....	33
4.4.5 Teste de desintegração.....	34
4.4.6 Uniformidade de doses unitárias.....	34
4.4.6.1 Diluente.....	35
4.4.6.2 Solução padrão.....	35
4.4.6.3 Solução amostra.....	35
4.4.6.4 Procedimento.....	36
4.4.7 Doseamento de acetato de medroxiprogesterona .....	36

<b>4.4.7.1 Condições cromatográficas</b> .....	<b>36</b>
<b>4.4.7.2 Fase móvel</b> .....	<b>36</b>
<b>4.4.7.3 Solução amostra</b> .....	<b>36</b>
<b>4.4.7.4 Solução padrão</b> .....	<b>37</b>
<b>4.4.7.5 Procedimento</b> .....	<b>37</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>5.1 Substância Química Caracterizada</b> .....	<b>38</b>
<b>5.2 Peso Médio</b> .....	<b>40</b>
<b>5.3 Desintegração</b> .....	<b>41</b>
<b>5.4 Uniformidade de doses unitárias</b> .....	<b>42</b>
<b>5.5 Doseamento</b> .....	<b>43</b>
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>47</b>
<b>ANEXO – Laudo da matéria-prima utilizada como substância química de referência</b> ..	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O acetato de medroxiprogesterona é um hormônio esteroide disponível para comercialização desde 1962, que promove alterações no ciclo menstrual e endométrio sendo indicado principalmente como método contraceptivo e no tratamento de amenorreia secundária. A forma injetável é amplamente utilizada como anticoncepcional devido à praticidade de uso a cada três meses enquanto os comprimidos são utilizados por poucos dias em vários ciclos menstruais na tentativa de regularizar a menstruação em pacientes amenorreicas e com sangramento anormal (HATCHER et al., 2008; KLIEGMAN et al., 2011; PFIZER, 2015; PFIZER, 2016).

No processo de fabricação de medicamentos, a indústria farmacêutica deve assegurar que estes apresentem características de segurança, eficácia e qualidade comprovados antes de serem disponibilizados à população. A qualidade de um medicamento está relacionada ao cumprimento de especificações pré-estabelecidas em monografias oficiais e na legislação para a produção de medicamentos adequados às suas indicações de uso. Um produto de qualidade também demonstra a credibilidade da empresa e passa confiança aos consumidores (RUIZ & CASTRO, 2008).

A implementação do setor de Garantia da Qualidade dentro da indústria serve para identificar qualquer fator que possa afetar a qualidade de um medicamento. Através das medidas de Boas Práticas de Fabricação (BPFs), que são normas obrigatórias de produção, consegue-se reduzir riscos de contaminação que afetam a qualidade do medicamento por meio da padronização de processos, qualificação de pessoal e validação de etapas críticas (GIL, 2010). Ainda, é de responsabilidade desse setor a documentação de todos os processos e a inserção de medidas de auto-inspeção.

O controle de qualidade inserido no setor da Garantia da Qualidade e associado às BPFs, engloba diversas medidas, como programação, coordenação e execução, que visam assegurar a produção de medicamentos dentro das especificações exigidas. Além dos produtos acabados como amostras de análise para liberação do lote, também são verificadas as matérias-primas, materiais de embalagem e produtos intermediários através de testes físico-químicos (ROSENBERG, 2000). A análise do controle de qualidade é considerada o processo mais importante na fabricação de medicamentos.

Esta pesquisa analisou a qualidade físico-química do hormônio esteroide acetato de medroxiprogesterona disponível a venda na forma de suspensão injetável e comprimidos de diferentes laboratórios farmacêuticos. Pretendeu-se verificar se os mesmos apresentavam algum desvio nas suas especificações farmacopeicas através da determinação de parâmetros analíticos importantes, como o doseamento e uniformidade de doses unitárias. Poucas publicações foram encontradas na literatura científica sobre a análise da qualidade desses medicamentos (BEER et al., 2004; KARWAR et al., 2011; MARKMAN et al., 2011; BONFILIO et al., 2013), sendo a maioria encontrada sobre a validação de metodologias para o seu doseamento (SEGALL et al., 1999; BURANA-OSOT, UNGBORIBOONPISAL & SRIPHONG, 2006; BEER et al., 2007; YILMAZ, 2010; GROSSI et al., 2013; SANKAR et al., 2014).

O monitoramento da qualidade de medicamentos comercializados é fundamental para garantir ao consumidor o acesso a produtos de qualidade, ou seja, que apresentem eficácia e segurança. Os anticoncepcionais são conhecidos por não apresentarem eficácia total como método preventivo de gravidez, devido principalmente ao seu uso inadequado. Desta forma, qualquer desvio na qualidade poderá aumentar ainda mais as chances de uma gravidez indesejada. Desvios na qualidade também podem tornar ineficaz o tratamento de distúrbios menstruais, como amenorreia e sangramento uterino disfuncional, levando a um diagnóstico errado ou à continuidade da sintomatologia que implica na piora da qualidade de vida do paciente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar a qualidade de medicamentos orais e injetáveis a base de acetato de medroxiprogesterona, disponíveis à venda em drogarias, frente aos parâmetros farmacopeicos de qualidade.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Realizar a análise de medicamentos na forma farmacêutica de comprimidos com relação à determinação de peso, teste de desintegração, uniformidade de doses unitárias e doseamento;
- Realizar a análise de medicamentos na forma farmacêutica injetável com relação ao doseamento.

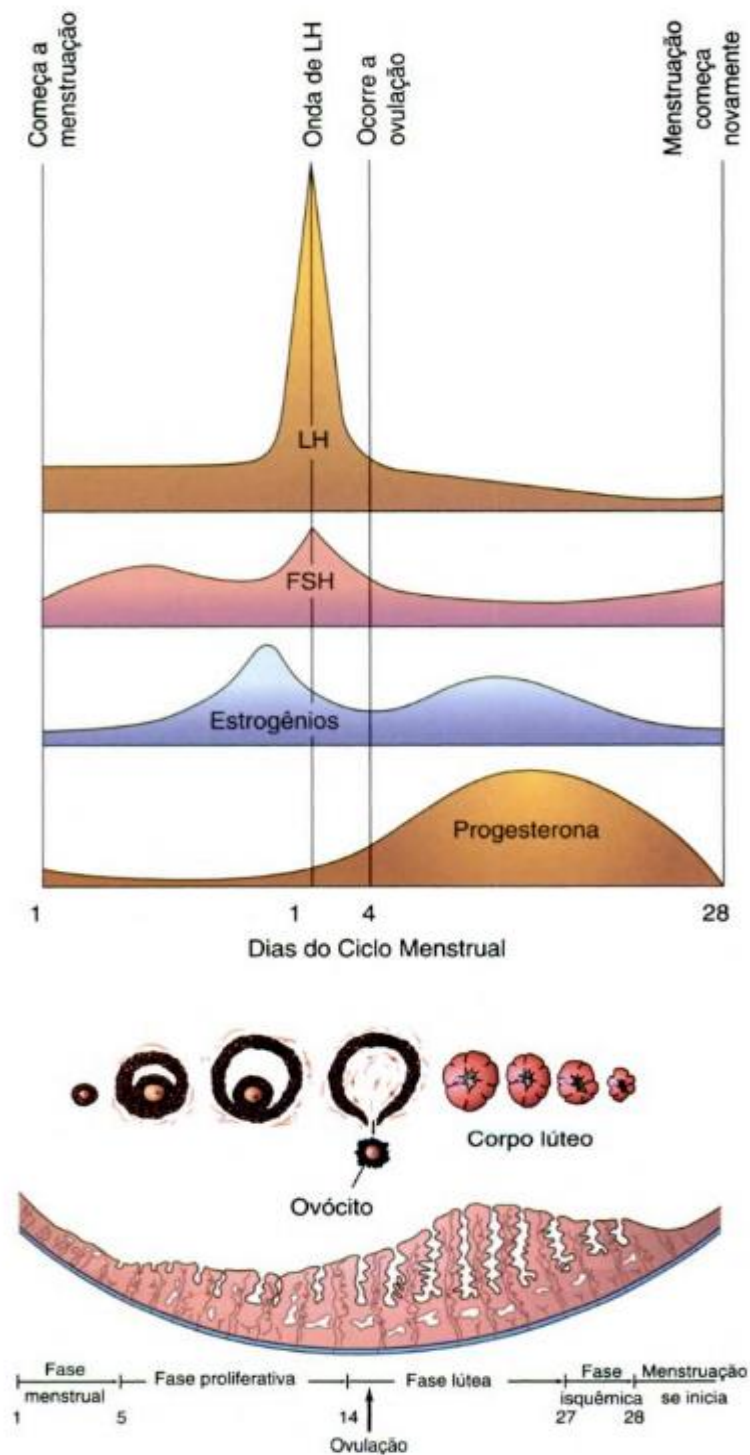
### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Ciclo menstrual

O endométrio é a membrana mucosa do útero que serve para a implantação e desenvolvimento fetal, podendo variar de espessura nas diferentes fases do ciclo menstrual, entre 1 a 5 mm. O ciclo menstrual ocorre mensalmente em mulheres saudáveis, com duração variada de 24 a 35 dias, onde um óvulo (gameta feminino) não fecundado é liberado através do fluxo sanguíneo vaginal. O ciclo envolve os ovários e mudanças no útero, que ocorrem simultaneamente, podendo ser dividido nas fases folicular, ovulatória, lútea e menstrual. A fase folicular dura em torno de 9 dias, em que o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) sintetizado no hipotálamo libera o hormônio folículo estimulante (FSH) que promove o crescimento de folículos ovarianos. Nesse período o endométrio começa a se desenvolver e aumenta ligeiramente de espessura. Após, um desses folículos se torna dominante e os níveis de FSH diminuem, ocorrendo a maturação e a produção de elevados níveis de estrogênio pelo próprio folículo (HATCHER et al., 2008; MOORE & PERSAUD, 2008).

Seguindo o ciclo, na fase ovulatória os elevados níveis de estrogênio resultam em uma onda do hormônio luteinizante (LH) e aumento do FSH controlados pelo GnRH. O pico de LH estimula a produção de androgênios, promove a ovulação e a produção de progesterona. Acontece uma ruptura do folículo com liberação do óvulo, e o folículo se transforma no corpo lúteo. Na fase lútea, ocorre a formação, crescimento e funcionamento do corpo lúteo com a produção da progesterona causando o completo espessamento do endométrio, em torno de 5 mm. Nessa fase, o endométrio passa de um estado proliferativo para secretório. Na fase menstrual, se ocorrer a fecundação do óvulo, o corpo lúteo continua produzindo progesterona para o feto. Caso não aconteça a fecundação, o corpo lúteo formado logo atrofia após a ovulação, resultando numa diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona. O endométrio descama resultando na menstruação que dura em torno de 4 a 5 dias e inicia-se um novo ciclo, com a regeneração das camadas funcionais do endométrio (Figura 01) (HATCHER et al., 2008; MOORE & PERSAUD, 2008).

**Figura 01 – Esquema representativo dos níveis de diversos hormônios e seus efeitos no endométrio durante o ciclo menstrual**



O hormônio FSH estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos e estes produzem estrogênio. O pico de estrogênio ocorre antes da onda de LH e logo em seguida, ocorre a ovulação. Se não ocorrer fecundação, os níveis de estrogênio e progesterona diminuem causando a regressão do endométrio que é eliminado pela menstruação, reiniciando o ciclo menstrual.

Siglas: LH – hormônio luteinizante; FSH – hormônio folículo estimulante.

Fonte: MOORE & PERSAUD, 2008.

### **3.1.1 Amenorreia**

Algumas mulheres podem sofrer com a ausência ou cessação anormal da menstruação, conhecida por amenorreia. A primária está relacionada ao período anterior à menarca, quando a menstruação não ocorrer até os 15 anos de idade na presença de desenvolvimento sexual secundário normal. Por outro lado, a amenorreia secundária ocorre após a menarca, em casos de ausência de menstruação por três meses ou com menos de nove ciclos menstruais ao ano. Esta é uma condição clínica incomum com uma prevalência de 3-4%, com diversas causas, como por exemplo: hiperprolactinemia, síndrome do ovário policístico, distúrbios no hipotálamo, dentre outros, sendo avaliadas as dosagens de LH, FSH, prolactina, TSH e hCG (gonadotrofina coriônica humana) como diagnóstico. Assim, o tratamento depende da causa subjacente. Além disso, é importante diferenciar a amenorreia da ausência de menstruação que também ocorre na gravidez, lactação ou menopausa (ASRM, 2008; ROBERTS-WILSON, SPENCER & FANTZ, 2013).

### **3.1.2 Sangramento Uterino Disfuncional**

É um distúrbio do ciclo menstrual com sangramento excessivo e irregular sem causas orgânicas específicas, como mioma ou carcinoma uterino. Ocorre geralmente no período pré-menopausa, idade em que a mulher começa a apresentar ciclos irregulares devido ao número reduzido de folículos e a uma resistência à estimulação gonadotrófica, resultando em menores níveis de estrogênio. Conseqüentemente, não consegue manter o crescimento normal do endométrio (KHARE et al., 2011). Ainda, ocorre na presença de ciclos anovulatórios, quando o corpo lúteo não é formado para produzir a progesterona levando à uma estimulação prolongada do endométrio ao estrogênio e ocasionando o sangramento irregular (SWEET, SCHMIDT-DALTON & WEISS, 2011).

## **3.2 Medicamentos**

Medicamentos são definidos como produtos farmacêuticos obtidos tecnologicamente destinados à profilaxia, cura, cuidado paliativo ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 2010). A prática da farmácia na busca por medicamentos é uma arte milenar que começou com o uso de plantas para fins medicinais através da tentativa e erro. Com o passar do tempo e o



desenvolvimento de novas tecnologias, o isolamento e extração das substâncias ativas permitiu a produção em grande escala. Esse desenvolvimento trouxe uma melhora na qualidade de vida e um maior controle sobre as doenças. Ainda hoje, existe uma busca constante por novos medicamentos para tratar novas doenças (REMINGTON, 2006).

As formas de apresentação dos medicamentos conhecidas como formas farmacêuticas abrangem comprimidos, cápsulas, suspensões, xaropes, soluções, injetáveis, dentre outros. Na formulação além do princípio ativo, são adicionados adjuvantes farmacêuticos responsáveis por fornecer uma forma farmacêutica adequada e eficaz ao uso (SILVA, 2010). Formas farmacêuticas orais sólidas são as mais utilizadas e consideradas as mais convenientes pela população (REMINGTON, 2006; SILVA, 2010). Uma das vias parenterais mais comum é a intramuscular que apresenta um início de ação mais lento com uma maior duração da ação do que a via intravenosa (SILVA, 2010).

Os adjuvantes ou excipientes farmacêuticos são fundamentais na formulação de um medicamento devido à influência na estabilidade, qualidade e performance de uma forma farmacêutica. Durante o desenvolvimento de uma formulação, a indústria testa diversos adjuvantes até obter uma formulação com características desejáveis e reprodutíveis. Para as formas farmacêuticas orais sólidas, têm-se a adição de diluentes, aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes (KOO, 2016). Para injetáveis, o ideal é conter o menor número de aditivos sendo o solvente ou veículo o maior componente da formulação, normalmente a água para injetáveis. Pode conter ainda agentes complexantes, tensoativos, de tonicidade (isotonizantes), acidificantes ou alcalinizantes e conservantes (AKERS, 2010).

Atualmente, os medicamentos podem ser categorizados como referência, genéricos ou similares. Os de referência são produtos inovadores com eficácia, segurança e qualidade comprovados através de estudos clínicos; possuem registros de patente; são identificados por marca ou nome comercial. Os medicamentos genéricos regulamentados em 1999, no Brasil, são considerados equivalentes terapêuticos e intercambiáveis ao medicamento de referência; são identificados pela denominação comum brasileira (DCB) ou internacional (DCI). Ainda, os medicamentos similares também devem demonstrar equivalência farmacêutica e podem diferir do medicamento de referência apenas com relação ao tamanho e forma do produto acabado, excipientes e veículos, rótulos, embalagens e prazo de validade; são identificados por nome comercial ou marca (VIEIRA, REDIGUIERI & REDIGUIERI, 2013).

### 3.2.1 Anticoncepcionais

Os métodos contraceptivos têm uma história milenar, com o uso de semente de cenoura selvagem ou óvulos ácidos. Com o avanço da medicina, os métodos se tornaram práticos, eficazes e acessíveis à população na busca do planejamento familiar. Atualmente, consistem da utilização de medicamentos hormonais, preservativos, dispositivo intrauterino (DIU), vasectomia e laqueadura. Esses recursos impedem a gravidez através da não fecundação dos gametas (HAYASHI & NOGUEIRA, 2007).

A pesquisa de medicamentos contraceptivos iniciou-se na década de 1950. Em 1960 já surgia a primeira pílula anticoncepcional que continha altas doses dos hormônios mestranol (estrogênio) e noretinodrel (progestogênio), pois naquela época não eram realizados testes para identificar as menores dosagens com efeito terapêutico. Desde então, as concentrações dos hormônios vêm caindo drasticamente, aumentando a segurança e reduzindo os efeitos adversos (HATCHER et al., 2008).

Estima-se que mais de 50 milhões de mulheres no mundo adotam o uso de medicamentos hormonais como método contraceptivo. Dentre esses, existem os anticoncepcionais orais combinados e os progestogênios isolados disponíveis nas formas de comprimidos orais e vaginais, injetáveis, implantes subdérmicos e anéis vaginais. Além dessa indicação clínica principal, esses hormônios também são utilizados para dismenorreia, amenorreia, tensão pré-menstrual, endometriose, carcinoma do corpo do útero e da mama, hirsutismo e inibição da lactação (SILVA, 2010).

Os fármacos estrogênicos e progestogênios são a base dos medicamentos anticoncepcionais. Os estrogênios semissintéticos são esteróides capazes de inibir a ovulação, sendo os principais representantes o mestranol e o etinilestradiol. Por outro lado, os progestogênios sintéticos tem a função de evitar as condições endometriais que propiciam a implantação e desenvolvimento do óvulo fecundado. São classificados em três grupos conforme os metabólitos da progesterona: o grupo estronas inclui a noretindrona, noretinodrel e dienogest; das pregnanas, podem ser citados os hormônios medroxiprogesterona, ciproterona e drospirenona; e do grupo gonanas, pode-se citar o levonorgestrel, desogestrel e gestodeno (SILVA, 2010).

### **3.2.1.1 Anticoncepcionais orais combinados**

Os anticoncepcionais orais combinados são assim chamados pois apresentam na sua formulação um hormônio estrogênio e um progestogênio. As propriedades de cada medicamento e seus efeitos adversos depende dos hormônios utilizados e da dose. A eficácia dessa terapia é de 99,7% quando considerado o uso correto e ininterrupto. Em alguns países como os Estados Unidos, a dispensação de anticoncepcionais orais combinados somente é realizada mediante prescrição médica (HATCHER et al., 2008). São indicados para mulheres saudáveis e não-fumantes (HARMAN, 2001).

Administra-se o comprimido combinado no primeiro dia da menstruação. Deve-se tomar diariamente e no mesmo horário durante 21 dias, após realiza-se uma pausa de 7 dias e reinicia-se uma nova cartela. Em algumas apresentações, a pausa é identificada com comprimidos de outra cor e que contenham apenas excipientes (placebo). Dessa forma, é possível induzir a uma administração regular, evitando o esquecimento que afeta a eficácia do tratamento. Com essa terapêutica tem-se um efeito anovulatório (SILVA, 2010).

As formulações contendo os anticoncepcionais orais combinados podem ser monofásicas, bifásicas ou trifásicas. As monofásicas contêm a mesma dose de hormônios em cada comprimido ou drágea; nas bifásicas, a quantidade de hormônios em cada um possui duas combinações; e nas trifásicas, são três diferentes concentrações, em algumas com o aumento crescente do hormônio progestogênio e em outras, o aumento ocorre para o estrogênio (HATCHER et al., 2008). Uma característica recente dos avanços dessa terapia é justamente a administração das menores doses possíveis desses hormônios necessários para a eficácia do método contraceptivo, que levam a menores riscos dos efeitos adversos (GOLAN et al., 2012).

### **3.2.1.2 Anticoncepcionais com progestogênio isolado**

Os anticoncepcionais com progestogênio isolados são também chamados de minipílulas pois contém apenas o hormônio progestogênio em sua formulação, sem o estrógeno (HATCHER et al., 2008). São indicados nos casos em que mulheres não podem tomar estrogênios, como mulheres acima de 35 anos, fumantes, que estão amamentando ou com hipertensão arterial. Ao contrário dos contraceptivos orais combinados, o uso de progestogênio isolados apresenta menor risco no desenvolvimento de tromboembolismo e problemas cardiovasculares. Porém um efeito adverso comum é a irregularidade da menstruação, devido

aos efeitos na função ovariana, que tende a melhorar gradualmente com o uso (HARMAN, 2001).

Além de comprimidos, são disponíveis nas formas de injetáveis e implantes, como o acetato de medroxiprogesterona e o enantato de noretisterona, que apresentam longa duração (GOLAN et al., 2012). No Brasil, apenas o acetato de medroxiprogesterona se encontra disponível para ação anticoncepcional trimestral. Administra-se durante os primeiros dias após o início de um ciclo menstrual, nos 5 primeiros dias após o parto sem aleitamento materno ou a partir da sexta semana após o parto se a paciente estiver amamentando (PFIZER, 2015).

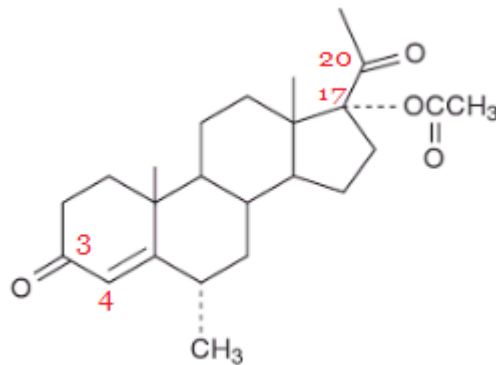
### 3.3 Acetato de Medroxiprogesterona

Sua fórmula molecular é  $C_{24}H_{34}O_4$  com peso molecular de 386,52 g/mol; é insolúvel em água, solúvel em acetona e dioxano, ligeiramente solúvel em álcool, facilmente solúvel em clorofórmio (USP, 2014). É um progestogênio esteroidal sintético (Figura 02) aprovado para comercialização em 1992 que possui estrutura semelhante à progesterona endógena (Figura 03) e atualmente faz parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (HATCHER et al., 2008; WHO, 2015a; PFIZER, 2016).

É classificado na classe das pregnanas ou derivados de  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona. O carbono C17 do núcleo esteroidal (quatro ciclos) (Figura 02) é de fundamental importância para a atividade progestogênica, e a introdução de uma hidroxila nesse carbono diminui essa atividade na progesterona. Porém, a atividade é reestabelecida quando nessa posição há uma esterificação com acetato, por exemplo. Apresenta diversas atividades biológicas, como progestogênica, antigonadotrópica, antiestrogênica, glucocorticóide e pouca atividade androgênica. Possui alta afinidade pelos receptores da progesterona e mineralocorticóide e menor afinidade pelo receptor glucocorticóide (SCHINDLER et al., 2003).

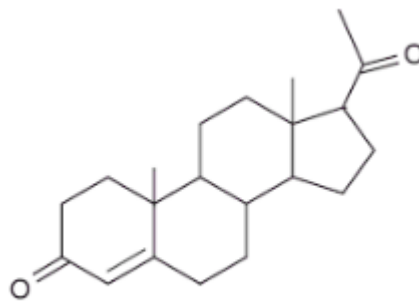
Disponível na forma de comprimidos e suspensão injetável, é contraindicado principalmente para mulheres grávidas, com câncer de mama, disfunção hepática grave e sangramento vaginal sem diagnóstico (HARMAN, 2001).

**Figura 02 – Estrutura do acetato de medroxiprogesterona, um hormônio esteroidal semelhante à progesterona**



Fonte: Adaptado de GOLAN et al., 2012.

**Figura 03 – Estrutura da progesterona endógena**



Fonte: Adaptado de GOLAN et al., 2012.

### 3.3.1 Acetato de medroxiprogesterona injetável

Disponível para comercialização na forma de suspensão injetável aquosa a 150 mg/mL, é o anticoncepcional injetável mais utilizado pelas mulheres. Com administração via intramuscular de 150 mg, é utilizado a cada 12 semanas sendo no máximo 91 dias. Após esse período, recomenda-se a realização de exame sanguíneo excluindo qualquer chance de gravidez, para a realização de uma nova aplicação do medicamento. Possui uma alta eficácia anticoncepcional, de 99,7%, em condições adequadas de uso (HATCHER et al., 2008; PFIZER, 2015).

Após a administração por via intramuscular, o pico médio é atingido em 4 a 20 dias; os níveis séricos permanecem constantes a 1 ng/mL por até três meses, sendo que podem ser

detectados níveis séricos em 7 a 9 meses após a injeção; possui aproximadamente 95% de ligação às proteínas plasmáticas; e sofre metabolização hepática (PFIZER, 2015).

O mecanismo de ação para prevenir a gravidez acontece por inibição do hormônio GnRH no hipotálamo, que dessa forma suprime os níveis de LH, prevenindo a maturação folicular e consequentemente inibe a ovulação. Com essa inibição, ocorre o espessamento e diminuição do muco cervical que dificulta a penetração do espermatozoide no útero. Ainda, o endométrio sofre alterações que o tornam pouco favoráveis a implantação de um óvulo fecundado, atuando assim de forma contraceptiva (SOBANDE et al., 2000; HATCHER et al., 2008; PFIZER, 2015). O fármaco se encontra em uma formulação de depósito, que tem por finalidade controlar a sua liberação desse depósito intramuscular (IM) através da redução da taxa de dissolução do fármaco. Para isso, o fármaco é produzido na forma de acetato, que possui pouca solubilidade aquosa e quando administrado IM na forma de suspensão aquosa dispõe de níveis plasmáticos prolongados. Isso explica o uso a cada três meses desse medicamento (STELLA et al., 2007).

As vantagens do seu uso incluem a ausência ou redução da menstruação que se associa a uma redução da anemia; melhora dos sintomas da tensão pré-menstrual (TPM) como dores de cabeça, mudanças de humor, sensibilidade mamária e náuseas; ausência de interações medicamentosas com antibióticos ou outros indutores enzimáticos; redução de dores em casos de endometriose. No entanto, alguns efeitos podem levar à descontinuação do uso desse fármaco: é comum que o ciclo menstrual se torne irregular e imprevisível; o ganho de peso pode acontecer devido ao aumento no depósito de gorduras; o uso prolongado acarreta na diminuição da densidade óssea; e outros efeitos como dores de cabeça, nervosismo e redução da libido. Como desvantagens, tem-se o fato de o fármaco ser eliminado totalmente do corpo apenas 6 a 8 meses após a última injeção e durante esse tempo pode ocorrer a presença dos efeitos adversos descritos anteriormente (HATCHER et al., 2008).

### **3.3.2 Acetato de medroxiprogesterona de uso oral**

Disponível na forma de comprimidos de 10 mg, tem como principal indicação o tratamento da amenorreia secundária. O tratamento pode ser iniciado a qualquer dia do ciclo, sendo administrado 10 mg por via oral, de 10 a 12 dias, com o sangramento por suspensão ocorrendo em 2 a 7 dias. Recomenda-se o uso nos próximos três ciclos até que se tornem regulares. Outra indicação é para mulheres com sangramento uterino disfuncional, onde o medicamento é administrado durante três ciclos, por 5 a 10 dias. Após, o tratamento é

interrompido para verificação da melhora no sangramento (KLIEGMAN et al., 2011; PFIZER, 2016).

Após administração oral, é rapidamente absorvido com pico plasmático máximo em 2 a 4 horas; com tempo de meia-vida de aproximadamente 17 horas; possui em torno de 90 % de ligação às proteínas plasmáticas; metabolismo hepático via anel A e/ou por hidroxilação da cadeia lateral, sofrendo posteriormente conjugação; a urina é a principal forma de excreção (PFIZER, 2016).

O mecanismo de ação se deve a transformação do endométrio proliferativo em secretor em pacientes que tiveram o endométrio previamente preparado com níveis de estrógenos adequados (PFIZER, 2016). O tratamento para amenorreia consiste em 10 dias justamente por ser o tempo que dura a fase secretora natural do organismo, em que o endométrio se torna bastante espesso. A suspensão do medicamento estimula o endométrio secretor a entrar na fase isquêmica e então ocorre a menstruação (MOORE & PERSAUD, 2008). De acordo com a Pfizer (2016), dados clínicos sugerem que a dose oral do medicamento quando administrada todos os dias não apresenta mecanismos suficientes de inibição gonadotrófica e, portanto, nessa forma farmacêutica não é indicado como método contraceptivo.

### **3.4 Boas práticas de fabricação**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em conjunto com a Organização das Nações Unidas (ONU) criou o conjunto de normas obrigatórias para medicamentos descritas pelas Boas Práticas de Fabricação (BPF), que foi adotada pelo Mercado Comum do Sul (MERCOSUL) em 1948 (GIL, 2010). A RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, estabelece os requisitos a serem seguidos pelas indústrias durante a produção de medicamentos que levam ao cumprimento das BPF (BRASIL, 2010).

As BPFs asseguram a produção de medicamentos com qualidade apropriada ao uso, visando a redução de riscos por contaminação cruzada, por partículas, pela troca ou mistura de algum produto. Dessa forma, é importante que a indústria farmacêutica mantenha os processos qualificados e validados, valide as etapas críticas, disponha de pessoal qualificado e treinado, de estrutura física apropriada e identificada, com armazenamento e transporte que mantenham a qualidade do produto (BRASIL, 2010). Isso evidencia um conceito de BPF muito mais voltado para medidas de controle do que prevenção (ROSENBERG, 2000).

A contaminação é muito preocupante em formas farmacêuticas injetáveis, por isso a minimização desse problema durante a produção de medicamentos é uma etapa crítica que pode ser alcançada com a aplicação de medidas técnicas, como a validação de métodos de limpeza para os equipamentos e área de produção, ar com diferencial de pressão, uso de equipamentos de proteção individual durante a produção, são algumas das práticas mais utilizadas (WHO, 2007).

### **3.5 Garantia da qualidade**

A garantia da qualidade é um conceito que abrange todos os aspectos que podem influenciar a qualidade de um produto. Dentro da garantia da qualidade, devem ser incorporadas as medidas de BPF e outras medidas como o treinamento de pessoal, qualificação dos fornecedores, controle de processo, operações da produção e responsabilidades de gestão que assegurem a produção de cada lote dentro do especificado. A implementação de um Sistema de Qualidade dentro da indústria tem como objetivo o planejamento, a manutenção e a melhoria contínua da qualidade. Esse setor da indústria farmacêutica é responsável pela liberação do produto acabado (BRASIL, 2010; GIL, 2010).

A documentação é uma parte essencial da garantia de qualidade tanto que o que não foi documentado se considera que não foi realizado. Um bom exemplo, são os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), documentos internos que descrevem detalhadamente a execução dos processos para que estes possam ser repetidos com segurança, qualidade e da mesma forma por pessoal qualificado (ROSENBERG, 2000; GIL, 2010). Outro exemplo é a ordem de produção de um lote, que contém um histórico de cada etapa da produção, incluindo as matérias-primas, análises laboratoriais e embalagens, devendo ser de fácil rastreabilidade para eventuais consultas (FELTON, 2012).

Medidas de auto-inspeção devem ser realizadas pelo menos uma vez por ano na indústria farmacêutica com o propósito de analisar se as BPF estão sendo seguidas nos aspectos de produção e controle de qualidade. Deve cobrir aspectos de pessoal, equipamentos e instalações, armazenamento, controles de processo e produção, controle de qualidade, documentações, higiene e sanitização, programas de validação e calibração de instrumentos. Um relatório deve incluir os resultados da inspeção com avaliação crítica, conclusão e caso necessário, medidas de correção (WHO, 2007).



### 3.6 Controle de qualidade

Na década de 50, métodos analíticos começaram a ser utilizados para verificação de propriedades fundamentais que todo medicamento deve apresentar (RUIZ & CASTRO, 2008). Hoje, sabe-se que a produção e comercialização de medicamentos deve assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos, com base no cumprimento da regulamentação sanitária, sendo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o órgão responsável por esse controle no Brasil (GIL, 2010). A segurança reflete níveis adequados de toxicidade do medicamento na dose disponível e a eficácia está relacionada com a obtenção do efeito terapêutico a que se propõe (RUIZ & CASTRO, 2008).

A qualidade pode ser considerada como um conjunto de atributos que são desejáveis ao produto com base nas expectativas do consumidor e na aplicação de aspectos técnicos e de performance exigidos pela legislação vigente. Quando relacionada à produção de medicamentos, a qualidade deve atender rigorosamente às especificações pois o produto final afeta a segurança do consumidor. Ainda, as indústrias farmacêuticas acabam tendo os próprios padrões de qualidade que são diferenciais e voluntários (GIL, 2010).

A Farmacopeia Brasileira define o controle de qualidade (CQ) como um conjunto de medidas que visam a garantia da produção de lotes de medicamentos dentro das especificações de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade (ANVISA, 2010) que levam a produção de medicamentos adequados ao uso que deles se espera (RUIZ & CASTRO, 2008). Ainda, o CQ é parte das BPF no que se refere à amostragem, especificações e testes de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e acabados; relacionado aos procedimentos de liberação, que devem garantir que apenas o produto que atingir o nível de qualidade exigido possa ser liberado (ROSENBERG, 2000; BRASIL, 2010).

A implementação de um laboratório de controle de qualidade dentro de uma indústria farmacêutica requer altos investimentos. Os custos estão no pessoal qualificado, matérias-primas de qualidade, infra-estrutura física separada da área de produção, reagentes de alta pureza, equipamentos de última geração e suas manutenções, vidrarias calibradas, softwares especializados, documentação elaborada e revisada, dentre outros (GIL, 2010).

O setor de CQ de uma indústria não é responsável apenas pelas operações laboratoriais, mas por todas as decisões relevantes a qualidade do produto. É seu dever estabelecer, validar e implementar metodologias para aplicação no controle de qualidade; manter e avaliar os padrões de referência das substâncias nas melhores condições; garantir a identificação adequada de

recipientes; manter os princípios ativos em condições que preservem sua estabilidade; investigar reclamações de consumidores com relação a desvios na qualidade dos produtos (ROSENBERG, 2000).

Outra importante função do CQ é monitorar as condições ambientais nas quais os medicamentos estão sendo produzidos, como o ar e água; assegurar a esterilidade na produção de produtos parenterais e níveis aceitáveis de partículas e contaminantes microbiológicos na produção dos outros produtos (FELTON, 2012).

As especificações para a produção de fármacos e medicamentos podem ser encontradas nas Farmacopeias, termo de origem grega que significa substância medicinal e fazer, das palavras gregas *pharmakon* e *poiein*, respectivamente, e vem sendo usado desde 1580 por diversos países. As Farmacopeias contêm de forma organizada um conjunto de monografias, com informações relevantes para assegurar a pureza, potência e qualidade de fármacos ou formas farmacêuticas (ALLEN, POPOVICH & ANSEL, 2011). Primeiro, a Farmacopeia Brasileira deve ser consultada, caso não apresente as especificações, outras farmacopeias poderão ser utilizadas, como a Farmacopeia Americana e a Britânica. Na ausência destas, pode-se adotar requisitos legais ou fontes de consulta oficiais. Para as análises, são utilizados os padrões de referência, definidas como substâncias que apresentam elevado grau de pureza (GIL, 2010).

No Brasil existe um Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos (PROVEME) criado pela ANVISA em conjunto com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ), em 2004, na tentativa de monitorar a qualidade de medicamentos como uma forma de atuação preventiva, evitando que medicamentos com a qualidade alterada cheguem a população. Segundo a ANVISA, no período de 2004 a 2006 o PROVEME analisou 551 amostras. Destas, 477 amostras apresentaram resultados satisfatórios, o que corresponde a quase 87 %. Cerca de 9% das amostras apresentaram desvios na qualidade em ensaios físico-químicos. Nesses casos, os lotes foram imediatamente interditados (ANVISA, 2006).

A importância do controle de qualidade para formas farmacêuticas sólidas se justifica pela alta frequência de uso dessa forma farmacêutica pela população, em que se espera uma formulação capaz de chegar ao local de ação e ter seu efeito terapêutico. Em virtude das diferenças mínimas nas características físico-químicas que afetam a disponibilidade fisiológica, a indústria aplica as BPFs e o controle de qualidade para produzir lotes semelhantes entre si. Por outro lado, o controle de qualidade dos medicamentos parenterais é ainda mais importante

em virtude da aplicação direta do medicamento no corpo através do sistema de proteção primário, a pele. Portanto, esses precisam ser puros e livres de contaminantes biológicos, físicos ou químicos, exigindo da indústria farmacêutica uma rígida responsabilidade na prática das BPFs e nos testes físico-químicos. As formas parenterais apresentam características únicas, devendo ser estéreis, apirogênicas, livres de matérias visíveis, isotônicas e estáveis (REMINGTON, 2006).

### **3.6.1 Medicamentos de baixa qualidade**

São medicamentos produzidos disponíveis à população, mas que não atingem os padrões de qualidade e especificações exigidos no país de comercialização. É um problema sério de saúde que ocorre em diversos países do mundo, mas principalmente nos países em desenvolvimento, afetando a clínica nacional. A baixa qualidade ocorre por falhas no controle-em-processos e na produção de medicamentos de referência e genéricos. Por exemplo, qualquer formulação é considerada fora dos padrões se o princípio ativo estiver acima ou abaixo do permitido nas farmacopeias. Algumas publicações (Tabela 01) trazem exemplos de diversas classes de medicamentos que apresentaram irregularidades nas concentrações do princípio ativo. Outros aspectos que exigem atenção são variabilidades entre os lotes e a presença de impurezas (JOHNSTON & HOLT, 2013).

No Brasil, o aumento pela fiscalização na produção de medicamentos ocorreu após 1998 com o incidente envolvendo um lote de anticoncepcional de uma indústria farmacêutica, que utilizou placebo para testar uma nova máquina de empacotamento. Porém, algumas caixas do medicamento sem princípio ativo foram roubadas e vendidas ilegalmente levando a gravidez indesejada de muitas mulheres. A empresa além de ter sido multada pelo governo brasileiro teve um enorme prejuízo com as indenizações (PARADISE, 1999).

As próprias indústrias farmacêuticas podem identificar algum erro na produção e pedir a retirada dos medicamentos do mercado, no chamado “recall”, auxiliado pelas agências regulatórias. No Canadá, em 2015, a empresa Janssen Inc. solicitou a retirada de um lote do anticoncepcional Ortho-Cept®, devido à suspeita de teores abaixo do permitido dos hormônios desogestrel e etinilestradiol. Outro recall solicitado pela Par Pharmaceutical ocorreu nesse ano devido a subdose de etinilestradiol em lotes de Gildess®, associação de noretindona e etinilestradiol. E em 2011, a Qualiast Pharmaceuticals solicitou um recall de diversos lotes de contraceptivos orais, devido a um erro de empacotamento que alterou a orientação dos

comprimidos e dessa forma, poderia afetar a efetividade do produto e levar ao risco de gravidez indesejada (FDA, 2011; HEALTH CANADA, 2015).

**Tabela 01 – Medicamentos que apresentaram irregularidades no doseamento do princípio ativo**

<b>Princípio Ativo</b>	<b>Irregularidade</b>	<b>País</b>	<b>Referência</b>
Sulfametoxazol + Trimetoprim	14 amostras (n=15) apresentaram teores abaixo do especificado pela USP (93%-107%): sulfametoxazol entre 63 e 90%; trimetoprim entre 38 e 88%	Gana, Nigéria e Reino Unido	FADEYI et al., 2015
Difosfato de cloroquina	71 amostras (n=82) de cápsulas, xaropes, comprimidos e injetáveis ficaram acima dos limites da BP	Nigéria	TAYLOR et al., 2001
Levodopa e Benserazida	2 amostras (n=4) de genéricos apresentaram teores fora dos limites (abaixo para levodopa e acima para benserazida)	Alemanha	GASSER et al., 2013
Rifampicina	4 amostras (n=30) de rifampicina apresentaram teores menores que 85% do declarado	Rússia, Latvia, Índia, Estônia, Colômbia e Vietnam	LASERSON et al., 2001

Siglas – USP: Farmacopeia Americana; BP: Farmacopeia Britânica.

### 3.7 Métodos analíticos

Embora diversas técnicas de análise possam ser aplicadas no controle de qualidade, existem basicamente dois métodos principais, os oficiais e os validados. Os métodos oficiais estão descritos nas Farmacopeias, mas nem sempre podem ser executados devido à grande diversidade das formulações farmacêuticas. Os métodos validados aplicam a estatística para garantir que o método é adequado, confiável e reproduzível em analisar aquilo que se deseja (GIL, 2010).

Dentre os principais métodos instrumentais utilizados como rotina das indústrias farmacêuticas na análise de doseamento, pode-se citar a espectroscopia de absorção UV-visível e infravermelho, a espectroscopia de fluorescência, a cromatografia líquida e gasosa que são acoplados a diversos sistemas de detecção (GIL, 2010). Para a análise da potência de acetato de medroxiprogesterona em suspensão injetável e em comprimidos, a metodologia utilizada é por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HPLC, do inglês High-Performance

Liquid Chromatography), descrita na Farmacopeia Britânica (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013). Diversos métodos validados são descritos na literatura e podem ser conferidos na Tabela 02.

**Tabela 02 – Metodologias validadas para a determinação de medicamentos contendo o hormônio acetato de medroxiprogesterona em diferentes formas farmacêuticas**

<b>Princípio Ativo/Forma Farmacêutica</b>	<b>Método de Doseamento</b>	<b>Condições Analíticas</b>	<b>Referência</b>
Acetato de Medroxiprogesterona / Suspensão injetável	Espectroscopia Raman	Detector – dispositivo de carga acoplada (CCD); Sonda de fibra óptica; Resolução 4 cm <sup>-1</sup> ; Laser Invictus NIR 785 nm com força de 400 mW	BEER et al., 2007
Acetato de Medroxiprogesterona / Suspensão injetável	CLAE – Fase Reversa	Coluna C18 (150 mm x 4,6 mm, partículas de 5 µm); FM metanol:tampão acetato (65:35 v/v); Fluxo da FM de 1 mL/min; Detector de arranjo de fotodiodos (PDA) a 245 nm	BURANA-OSOT, UNGBORIBO ONPISAL & SRIPHONG, 2006
Acetato de Medroxiprogesterona e Estradiol Cipionato/ Suspensão injetável	CLAE – Fase Reversa	Coluna C18 (50mm x 4,6mm, partículas de 2,7 µm); FM água:acetronila (40:60 para medroxiprogesterona e 20:80 v/v para estradiol); Fluxo da FM de 1 mL/min; Detector UV a 225 nm	SANKAR et al., 2014
Acetato de Medroxiprogesterona / Cápsulas	CLAE – Fase Reversa	Coluna C18 (50mm x 4,6mm, partículas de 5 µm); FM água:acetonitrila (60:40); Fluxo da FM de 2 mL/min; Detector UV a 254 nm	GROSSI et al. 2013
Acetato de Medroxiprogesterona e Estradiol Valerato/ Comprimidos	Cromatografia Gasosa	Coluna HP5 MS (30m x 0,25 mm, com filme de 0,25µm); FM hélio; fluxo da FM 2 mL/min; Detector Espectrometria de Massas	YILMAZ, 2010
Acetato de Medroxiprogesterona e Estradiol Valerato/ Comprimidos	CLAE – Fase Reversa	Coluna RP-18 (250 x 4 mm, partículas de 5 µm); FM nitrato de amônio e acetonitrila (30% e 70%); fluxo da fase móvel 2 mL/min; Detector UV a 280nm	SEGALL et al., 1999

Siglas – CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; FM: Fase móvel; UV: Ultravioleta.

### 3.7.1 Cromatografia líquida de alta eficiência

A cromatografia é um método que utiliza uma fase estacionária e uma fase móvel para promover a separação de componentes em uma amostra. Na cromatografia líquida em coluna, a fase móvel é um líquido e a fase estacionária uma coluna onde a separação irá ocorrer (LANÇAS, 2009). A CLAE/HPLC é um tipo de cromatografia líquida que serve para quantificar um determinado composto presente em uma solução (KUPIEC, 2004). Os componentes básicos de um equipamento de CLAE/HPLC incluem um reservatório de solvente, uma bomba de pressão para o fluxo do solvente, um sistema injetor automático para a amostra, uma coluna, um detector adequado para a amostra, um computador com software para análise dos dados gerados (WATSON, 2012).

O processo cromatográfico inicia-se com a injeção da amostra na coluna. A fase móvel flui de forma contínua na coluna através de uma bomba de pressão, de maneira a arrastar a amostra injetada pela coluna. Cada composto elui da coluna gerando uma resposta do detector disposto em um gráfico conhecido como cromatograma. Para finalizar, os dados da amostra são quantificados através da área dos picos gerados (KUPIEC, 2004).

Existem dois tipos de eluição, ou seja, métodos de bombear a fase móvel através da coluna. No modo isocrático, a composição da fase móvel permanece constante durante o processo de separação enquanto que o modo gradiente utiliza diferentes concentrações de solventes. O primeiro é o mais simples e o mais utilizado (KUPIEC, 2004).

O princípio de separação do sistema envolve os grupos funcionais presentes na amostra e o grau de afinidade que estes têm com a fase móvel e a estacionária, apresentando velocidades de migração distintos e, portanto, separando as substâncias. Dessa forma, as substâncias que apresentam maior afinidade pela coluna apresentam um tempo de eluição maior (WATSON, 2012).

A separação ocorre dentro da coluna, o coração do sistema. A fase estacionária é formada por pequenas partículas que ocupam todo o espaço interno da coluna, sendo denominadas de colunas empacotadas. Dessas, as mais utilizadas são as quimicamente ligadas ao suporte, como a ODS/C18 (Octa Decil Silano), por apresentarem maior estabilidade química e mecânica comparada as fisicamente ligadas ao suporte. A ODS é uma fase estacionária apolar, portanto a fase móvel deverá ser mais polar, com o uso de acetonitrila ou metanol com água por exemplo, para que ocorra a separação desejada. Neste caso, o processo é denominado de Fase Reversa

em que a fase estacionária tem uma característica hidrofóbica, como a C-18, e o solvente é normalmente polar, como a acetonitrila (KUPIEC, 2004; LANÇAS, 2009).

A grande aplicabilidade do método por CLAE/HPLC se deve a boa sensibilidade com baixos limites de detecção, rapidez na análise com tempos de 8 a 15 minutos em média, baixa influência de interferentes, apresenta alta eficiência através de picos estreitos e definidos, excelente reprodutibilidade, repetibilidade e resultados confiáveis (GIL, 2010), processo totalmente automatizado com injeção precisa de amostra. Como desvantagens, requer uma etapa de extração das formulações para análise do fármaco e a geração de grande quantidade de resíduos dos solventes utilizados (WATSON, 2012).

### **3.7.2 Espectrofotometria UV-visível**

Os métodos espectrofotométricos estudam a relação entre a radiação eletromagnética e a matéria. Dentre as diversas técnicas, tem-se a espectrofotometria UV-Visível (UV-Vis), com aplicações principalmente na análise quantitativa. O espectro UV variam de 190 a 350 nm enquanto na região do visível, os comprimentos de onda estão entre 350 e 900 nm (REMINGTON, 2006; WATSON, 2012). Dentre as vantagens, têm-se o custo relativamente baixo, a robustez, a rapidez na análise e o grande número de aplicações, como por exemplo no acoplamento com a técnica de CLAE/HPLC. Como limitações, têm-se a baixa sensibilidade (ROCHA & TEIXEIRA, 2004).

O espectrofotômetro é o equipamento que detecta as características da luz dispersada absorvida pelas moléculas. Os seus componentes principais incluem uma fonte de radiação, normalmente a lâmpada de deutério; o monocromador, para dispersar o feixe de luz em seus diversos comprimentos de onda; a cubeta (caminho óptico) que contém a amostra ou o branco, por onde o feixe de luz passa e será absorvido; e o detector que quantifica a absorção relativa da amostra (WATSON, 2012).

Baseia-se na lei de Lambert-Beer, que relaciona diretamente a absorvidade molar da espécie absorvente, a sua concentração e a distância pela qual o feixe de luz percorreu a amostra. A absorção na radiação UV ou visível é capaz de estimular transições moleculares entre os níveis de energia eletrônicos. Quando uma molécula é exposta a uma radiação monocromática, ocorre uma excitação dos elétrons para um estado maior de energia, captado pelo detector gerando um valor de absorbância para a amostra. Os esteroides apresentam uma absorção máxima em torno de 240 nm (ROCHA & TEIXEIRA, 2004; WATSON, 2012).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento da pesquisa**

Consistiu em um estudo experimental, que se baseia na análise laboratorial de hipóteses, com o auxílio de equipamentos específicos, para o fornecimento de resultados replicáveis, de forma que a pesquisa possa ser verificada e realizada por outros pesquisadores (HENRY, 1998).

### **4.2 Local da pesquisa**

Realizou-se a parte experimental da pesquisa no Laboratório de Controle de Qualidade do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul.

### **4.3 Amostras**

Para análise de comprimidos de acetato de medroxiprogesterona de 10 mg, foram analisados medicamentos industrializados disponíveis à venda nas drogarias, sendo analisados um de referência (medicamento A, lote 938BA, validade 09/2018) e um similar (medicamento B, lote 912BB, validade 09/2017), obtidos no município de Santa Cruz do Sul-RS.

Para análise de acetato de medroxiprogesterona 150 mg/mL na forma de suspensão injetável, foram analisados medicamentos industrializados disponíveis à venda nas drogarias, sendo um de referência (medicamento C, lote L86251, validade 02/2018) e dois similares (medicamento D, lote 832622.1, validade 03/2018 e medicamento E, lote 1527012, validade 01/2018), adquiridos no município de Santa Cruz do Sul-RS.

### **4.4 Procedimentos metodológicos**

#### **4.4.1 Instrumentação**

Para determinação do peso médio e outras medições utilizou-se Balança Analítica, SHIMADZU modelo AY220; o desintegrador da PharmaTest; o espectrofotômetro UV-Vis da SHIMADZU, modelo UV-1601 e o agitador automático para análise da uniformidade de doses unitárias. Para análise de pureza da substância química utilizou-se estufa e medidor de ponto



de fusão Gehaka PF1000; para análise de infravermelho, utilizou-se um espectrofotômetro PerkinElmer Spectrum 400 FT-IR de 4000 a 400 nm. Ainda, para a análise de doseamento utilizou-se o Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência SHIMADZU, equipado com bomba isocrática modelo LC-10ATVP, degaseificador de membrana DGU-14A, injetor automático de amostras SIL-10AF, com detector ultravioleta-visível SPD-10AVVP, forno de coluna CTO-10AVP e coluna de 5  $\mu\text{m}$  (25x4,6mm), empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (ODS/C18) e sistema de purificação de água ultrapura Milli-Q.

#### **4.4.2 Substância química de referência (SQR)**

Obteve-se padrão secundário do acetato de medroxiprogesterona do fornecedor PharmaNostra com lote 16D04-B013-004320 (Validade 12/2018) (ANEXO) sendo devidamente caracterizado para uso como SQR através da identificação por infravermelho, determinação do ponto de fusão e análise de perda por dessecação que caracterizam sua pureza.

##### **4.4.2.1 Infravermelho**

A amostra foi analisada em disco de brometo de potássio para identificação de espectro infravermelho por transmissão (WHO, 2015b).

##### **4.4.2.2 Ponto de fusão**

Seguiu-se o método capilar com utilização de um medidor automático de ponto de fusão. O aparelho foi aquecido à uma temperatura de 10°C inferior à encontrada na literatura para a amostra. Após, a taxa de aquecimento foi ajustada para 1°C por minuto, sendo que o capilar foi inserido no aparelho com uma temperatura de 5°C inferior à especificada. A temperatura do ponto de fusão foi visualizada quando a última partícula sólida da substância no capilar passou do estado sólido para o líquido (THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2005).

##### **4.4.2.3 Perda por dessecação**

Seguiu-se o método gravimétrico com uma amostra de 1g da substância. O pesa-filtro devidamente pesado foi colocado em estufa a 105 °C por 30 minutos seguido do resfriamento

em dessecador. A amostra foi adicionada ao pesa-filtro que foi novamente pesado; distribuiu-se a amostra igualmente. Colocou-se o pesa-filtro na estufa e secou-se a amostra a 105 °C por três horas. Após, tampou-se o pesa-filtro e resfriou-se em dessecador. Pesou-se novamente o pesa-filtro até peso constante. A perda por dessecação foi determinada através da fórmula:

Resultado =  $\frac{Pu - Ps}{Pa} \times 100$ , onde:

Pa

Pu = peso do pesa-filtro com a amostra antes da dessecação;

Ps = peso do pesa-filtro com a amostra após a dessecação;

Pa = peso da amostra (USP, 2014).

#### 4.4.3 Reagentes

Utilizou-se álcool etílico PA-ACS da marca Synth, lote 197775, validade 05/2019; acetronitrila grau HPLC, lote 0000470339, validade 12/2017; tetrahidrofurano grau HPLC da Merck, lote I823201, validade 03/2019.

#### 4.4.4 Determinação de peso

Esse teste é realizado em formas farmacêuticas sólidas em doses unitárias, visando a verificação da uniformidade de peso. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, a determinação de peso de comprimidos seguiu o método geral aplicado a medicamentos, em que pesou-se individualmente 20 comprimidos de cada medicamento (A e B) em uma balança analítica (ANVISA, 2010). Determinou-se o peso médio e o desvio padrão, sendo que a partir do peso médio foi determinado o limite de variação permitido para cada unidade pesada (Tabela 03).

Para comprimidos não revestidos, são consideradas aceitas não mais do que duas unidades fora dos limites estabelecidos, em relação ao peso médio, contudo, nenhuma dessas unidades poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens estabelecidas (ANVISA, 2010).

**Tabela 03 – Limites de variação para determinação de peso de formas farmacêuticas sólidas em dose unitária**

<b>Formas farmacêuticas em dose unitária</b>	<b>Peso médio</b>	<b>Limites de Variação</b>
Comprimidos não revestidos	80 mg ou menos	± 10,0 %
	mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5 %
	250 mg ou mais	± 5,0 %

Fonte: ANVISA, 2010.

#### **4.4.5 Teste de desintegração**

O teste de desintegração de acordo com o método geral descrito na Farmacopeia Brasileira, permite visualizar a desintegração de comprimidos em um determinado período de tempo sob ação de aparelhagem específica até que nenhum resíduo permaneça na tela metálica do aparelho (ANVISA, 2010).

Foram utilizados 6 comprimidos não revestidos de cada medicamento (A e B), colocados individualmente nos tubos da cesta com a adição de um disco cilíndrico em cada. O líquido de imersão foi água a  $37 \pm 1$  °C, e a cesta manteve movimentos verticais com frequência constante. De acordo com o método geral, todos os comprimidos deveriam se desintegrar após o tempo especificado de 30 minutos (ANVISA, 2010).

#### **4.4.6 Uniformidade de doses unitárias**

Esse teste assegura que cada unidade do lote do medicamento produzido apresenta uma quantidade próxima de princípio ativo declarado no rótulo, verificando se há uniformidade de dose entre as unidades. O procedimento utilizado foi por uniformidade de conteúdo por se tratar de um medicamento com dosagem de fármaco inferior a 25 mg (ANVISA, 2010). O método seguiu a Farmacopeia Americana, em que foram analisadas 10 unidades de comprimidos de cada medicamento (A e B), individualmente, com relação ao doseamento do princípio ativo (USP, 2014).

#### 4.4.6.1 Diluente

Foi empregado como diluente, uma solução de álcool:água (3:1).

#### 4.4.6.2 Solução padrão

A solução padrão foi preparada com o diluente e o acetato de medroxiprogesterona até a concentração de 15µg/mL.

#### 4.4.6.3 Solução amostra

Para o preparo da solução amostra, transferiu-se um comprimido do medicamento em análise para um balão volumétrico, preenchido até sua metade com diluente, onde levou-se ao agitador automático por 15 minutos. Após, filtrou-se e realizou-se a diluição com o filtrado até a concentração de 15µg/mL de acetato de medroxiprogesterona (USP, 2014).

#### 4.4.6.4 Procedimento

Analisou-se as amostras em triplicata no espectrofotômetro na região do UV a 242 nm, com cubeta de 1 cm. A porcentagem do fármaco foi calculada conforme a equação:

Resultado =  $(A_u/A_s) \times (C_s/C_u) \times 100$ , onde:

$A_u$  = absorbância da solução amostra;

$A_s$  = absorbância da solução padrão;

$C_s$  = concentração do acetato de medroxiprogesterona na solução padrão em µg/mL;

$C_u$  = concentração nominal do acetato de medroxiprogesterona na solução amostra em µg/mL;

Após, foi calculado o valor de aceitação, conforme a equação:

$VA = |M - \bar{X}| + k.s$ , onde:

$M$  = valor de referência;

$\bar{X}$  = média expressa como porcentagem da quantidade declarada;

$k$  = constante de aceitabilidade;

$s$  = desvio padrão da amostra (USP, 2014).

Aqueles medicamentos que apresentaram após cálculo, um valor de aceitação (VA) menor que 15 para as 10 primeiras unidades, foram considerados dentro do especificado para uniformidade de conteúdo (USP, 2014).

#### **4.4.7 Doseamento de acetato de medroxiprogesterona**

O doseamento de acetato de medroxiprogesterona em ambas formas farmacêuticas, comprimidos (A e B) e injetáveis (C, D e E), foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência. De acordo com as especificações, para injetáveis o limite é entre 90% e 110% e para comprimidos, entre 95 e 105% da quantidade declarada de acetato de medroxiprogesterona (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

##### **4.4.7.1 Condições cromatográficas**

Foi empregado sistema em eluição isocrática, coluna empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (ODS/C18) de 5 µm, mantida à 40 °C, com comprimento de 25 mm e 4,6 mm de diâmetro interno. A vazão da fase móvel foi de 2 mL/minuto e a detecção no UV em 241 nm (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

##### **4.4.7.2 Fase móvel**

Foi empregada como fase móvel uma mistura de 100 volumes de tetrahydrofurano, 350 volumes de acetonitrila e 500 volumes de água; que após equilíbrio, foi ajustado para 1000 volumes água ultrapura Milli-Q. Antes de ser utilizada no cromatógrafo, a solução foi colocada em ultrassom por 15 minutos (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

##### **4.4.7.3 Solução amostra**

A partir da suspensão injetável (C, D e E), foi preparada uma solução amostra diluída com a fase móvel até a concentração de 0,004% de acetato de medroxiprogesterona. Para os comprimidos (A e B), triturou-se 20 unidades e transferiu-se a quantidade equivalente de princípio ativo para um balão volumétrico, realizando as necessárias diluições em fase móvel,

até a concentração de 0,004 % de acetato de medroxiprogesterona (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

#### **4.4.7.4 Solução padrão**

Foi preparada em fase móvel até a concentração de 0,004% de acetato de medroxiprogesterona SQR, sendo a mesma concentração da solução amostra (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

#### **4.4.7.5 Procedimento**

Todas as soluções foram previamente filtradas em filtro de membrana de Nylon (Sartorius) 0.45  $\mu\text{m}$ . Foram injetados separadamente 20  $\mu\text{l}$  das soluções amostra e padrão. Para o cálculo da concentração das substâncias foram comparadas as áreas sob os picos dos cromatogramas das soluções analisadas (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

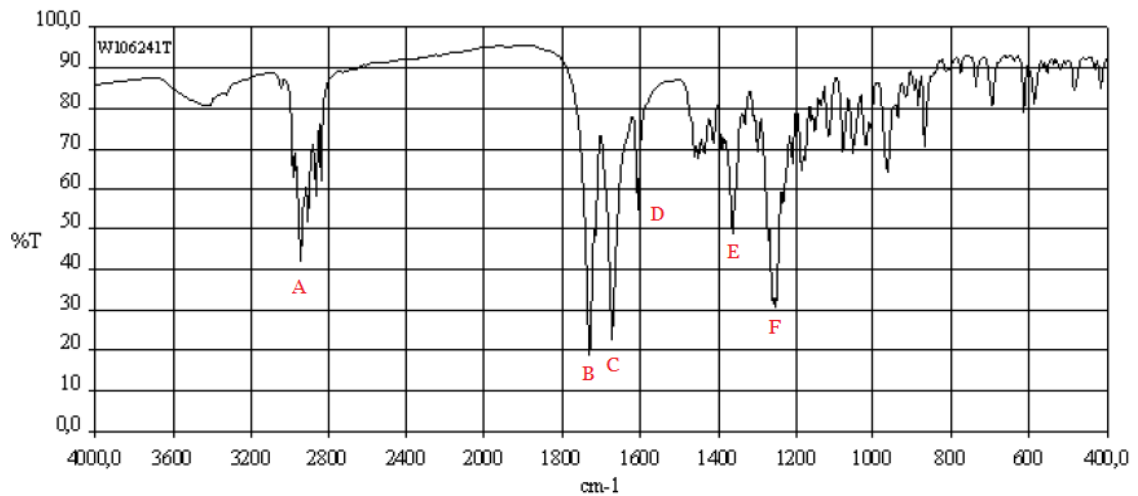
### 5.1 Substância Química Caracterizada

Os padrões farmacopeicos apresentam uniformidade conhecida, com alto teor de pureza que são utilizados na comparação com uma determinada substância em ensaios farmacêuticos (ANVISA, 2010). Na impossibilidade de uso do padrão primário do acetato de medroxiprogesterona devido ao seu elevado custo, foi adquirido padrão secundário de fornecedor qualificado. Para sua utilização como SQR, realizou-se previamente, a sua identificação em infravermelho, a determinação do seu ponto de fusão e da perda por dessecação, que são testes importantes para a determinação da sua pureza.

A espectrofotometria na região do infravermelho constitui um importante método de identificação e de verificação da pureza de uma substância química, pois cada uma apresenta um espectro único, revelando os grupos funcionais da amostra analisada. O princípio baseia-se na ressonância entre a radiação e as ligações químicas do analito, compostas por átomos diferentes que promovem uma alteração no momento dipolar elétrico no momento da absorção da energia. Na análise por transmissão, o brometo de potássio é muito utilizado para reduzir a concentração da amostra e evitar uma saturação do espectro (DIAS et al., 2016).

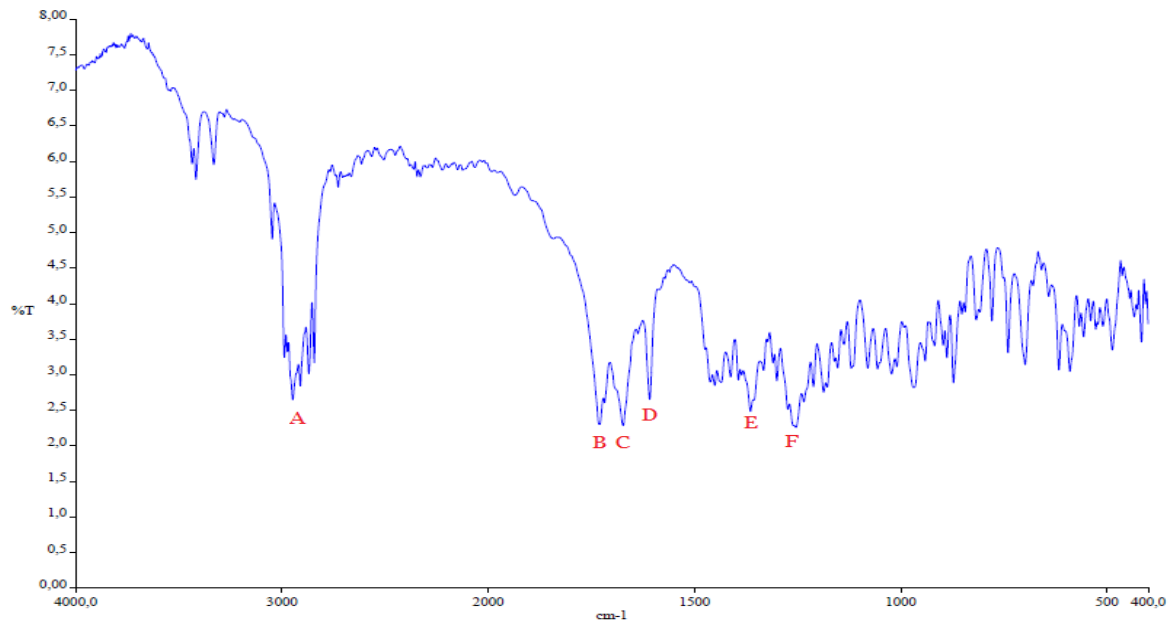
O espectro do acetato de medroxiprogesterona padrão pode ser visualizado na Figura 04; e na Figura 05, tem-se o espectro obtido após a análise da matéria-prima em disco de brometo de potássio. As bandas de absorção identificadas nessas figuras de A à F refletem os grupamentos da molécula e possuem frequências características. A primeira banda, A, representa as vibrações de deformação axial de C-H do núcleo esteroidal; as bandas B e C mostram a deformação axial do grupamento carbonila (C=O) das cetonas, dos carbonos 20 e 3 (Figura 02), respectivamente. A banda D, menos intensa, deriva do estiramento da ligação dupla C=C do carbono 4 no ciclohexeno (Figura 02). O grupamento acetato da função éster apresenta duas bandas características de absorção, demonstradas nas figuras como E e F, provenientes das deformações axiais de C=O e C-O e ocorrem em comprimentos de onda menores do que as cetonas normais (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2007). Ambos espectros apresentaram as mesmas bandas características, portanto, confirmando a substância analisada como acetato de medroxiprogesterona.

**Figura 04 – Espectro infravermelho em disco de brometo de potássio do acetato de medroxiprogesterona SQR**



Fonte: WHO, 2015b.

**Figura 05 – Espectro infravermelho em disco de brometo de potássio da amostra analisada de acetato de medroxiprogesterona**



Fonte: Dados da Pesquisadora, 2016.

O ponto de fusão é um teste simples e rápido que indica a pureza de substâncias químicas. Nada mais é do que a temperatura necessária para uma substância fundir, ou seja, passar do estado sólido para o líquido. Uma substância pura apresenta um pico de fusão bem estreito e definido. Quando se tem uma alteração na temperatura de fusão, indica que uma determinada substância é impura, pois a adição de um outro componente faz com que a mistura apresente



menor ponto de fusão (ALLEN, POPOVICH & ANSEL, 2011). Para sua determinação, seguiu-se o método capilar com um medidor automático. A faixa do ponto de fusão para o acetato de medroxiprogesterona situa-se entre 205-209 °C; obteve-se na análise uma temperatura de 208 °C, o que confirma a pureza da substância (THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2005).

A perda por dessecação determina a quantidade de substâncias voláteis, não somente a água, que são eliminadas quando expostas a temperaturas específicas, determinadas na farmacopeia. Para sua determinação, seguiu-se o método gravimétrico descrito na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010). A análise de fármacos deve ser feita com amostras secas pela provável interferência do teor de umidade na potência da substância. Está especificado que o acetato de medroxiprogesterona não pode perder mais do que 1% de seu peso quando exposto a temperatura de 105 °C por 3 horas (USP, 2014). Obteve-se uma perda de 0,04 %, portanto, a substância está dentro do especificado.

De acordo com os resultados dos testes de pureza, a matéria-prima pode ser utilizada como SQR para a análise dos medicamentos orais e injetáveis.

## 5.2 Peso Médio

Os resultados do peso médio dos comprimidos A e B contendo acetato de medroxiprogesterona 10 mg, podem ser conferidos na Tabela 04. Como pode-se observar, os resultados para ambos medicamentos encontram-se dentro dos limites especificados pela Farmacopeia Brasileira, que permite uma variação de  $\pm 7,5\%$  para os comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg (ANVISA, 2010). Apesar da especificação tolerar duas unidades fora desses limites, todas unidades apresentaram-se dentro da faixa especificada, demonstrando assim homogeneidade de peso.

**Tabela 04 – Valores de peso médio e desvio padrão das amostras de comprimidos A e B**

	<b>A</b> <b>(Referência)</b>	<b>B</b> <b>(Similar)</b>
<b>Peso médio (g)</b>	<b>0,12973</b>	<b>0,12875</b>
Desvio de peso individual (g)	0,1277 a 0,1318	0,1261 a 0,1311
Desvio permitido	$\pm 7,5\%$	$\pm 7,5\%$
Peso mínimo /máximo permitidos (g)	0,1200 a 0,1394	0,1190 a 0,1384
<b>Desvio padrão</b>	<b>0,001129</b>	<b>0,000991</b>
<b>Resultado</b>	<b>Aprovado</b>	<b>Aprovado</b>

Não foram encontrados na literatura científica estudos de qualidade avaliando o peso médio de comprimidos de medroxiprogesterona. No entanto, outros estudos recentes com medicamentos na mesma dosagem, 10 mg, também encontraram valores de peso médio dentro dos limites estabelecidos (OLIVEIRA et al., 2014; SILVA et al., 2013).

O peso médio é um parâmetro físico que verifica a qualidade do processo de produção do medicamento com relação à uniformidade de peso, sendo influenciado positivamente por um ótimo fluxo da mistura de pós, por uma baixa capacidade de aderência da mistura na máquina de compressão através de lubrificantes adequados, e por um adequado ajuste no comprimento dos punções utilizados para formar o comprimido. Em casos de fármacos com baixa dosagem, como a medroxiprogesterona, onde os excipientes formam a maior parte do peso, é difícil traçar uma correlação entre o peso do comprimido e a quantidade de princípio ativo ali presente (FLORENCE & SIEPMANN, 2010; AULTON & TAYLOR, 2013).

### 5.3 Desintegração

Os resultados da desintegração dos comprimidos A e B estão descritos na Tabela 05. Ambos medicamentos apresentaram tempos de desintegração dentro do limite de 30 minutos especificados na Farmacopeia Brasileira, para comprimidos não revestidos. Finalizou-se a contagem do tempo para as seis unidades testadas de cada medicamento apenas quando nenhum resíduo pode ser observado na tela metálica do desintegrador (ANVISA, 2010).

**Tabela 05 – Tempo de desintegração dos comprimidos A e B**

	<b>A</b> <b>(Referência)</b>	<b>B</b> <b>(Similar)</b>
Tempo de desintegração	2 min 24s	2 min 10s
Especificação	< 30 min	< 30 min
<b>Resultado</b>	<b>Aprovado</b>	<b>Aprovado</b>

O primeiro passo no processo de absorção de um comprimido dentro do nosso organismo é a desintegração, onde a substância ativa se libera da forma farmacêutica para consequentemente sofrer a dissolução nos fluidos biológicos (ALLEN, POPOVICH & ANSEL, 2011). Dessa forma, o teste de desintegração não visa fornecer uma correlação com o comportamento *in vivo*, mas é possível afirmar que o não cumprimento do teste reflete em um

comprometimento da biodisponibilidade e, portanto, da eficácia do medicamento (AULTON & TAYLOR, 2013).

Os desintegrantes são excipientes adicionados à formulação para ajudar na liberação do fármaco de sua forma farmacêutica. Os medicamentos analisados apresentam em sua formulação o amido, um típico desintegrante que apresenta uma boa atividade na concentração de 10 a 15%; age pela absorção de água seguida de intumescimento, quebrando a formulação em pequenos fragmentos o que aumenta a área de superfície, facilitando a dissolução do fármaco (KOO, 2016). Com uma maior porosidade no comprimido, a penetração de fluidos é favorecida, reduzindo o tempo de desintegração.

Diante do exposto, o resultado da análise do teste de desintegração obtido nesse estudo sugere o desenvolvimento de formulações adequadas, exigindo poucos minutos para liberação do fármaco de sua forma farmacêutica o que não deve comprometer o tempo de dissolução desse fármaco nos líquidos biológicos. Estas são etapas críticas para um fármaco conseguir ultrapassar as membranas biológicas e ter o seu efeito terapêutico (KOO, 2016).

#### 5.4 Uniformidade de doses unitárias

Os resultados da uniformidade de conteúdo para os comprimidos A e B demonstraram estar dentro do especificado pela Farmacopeia Americana (USP, 2014) como podem ser conferidos na Tabela 06. A uniformidade é um teste baseado na dosagem individual do fármaco em um número selecionado de comprimidos, considerado um parâmetro crítico de qualidade para a eficácia e segurança do paciente.

**Tabela 06 – Valores de aceitação no teste de uniformidade de doses unitárias dos comprimidos A e B**

	<b>A</b>	<b>B</b>
	<b>(Referência)</b>	<b>(Similar)</b>
Valor de aceitação < 15	14,95	14,78
<b>Resultado</b>	<b>Aprovado</b>	<b>Aprovado</b>

Alguns fatores podem influenciar a distribuição uniforme do princípio ativo na formulação. O tamanho de partícula do fármaco, que deve se distribuir igualmente na mistura com os excipientes e a característica coesiva do fármaco, podem atribuir uma heterogeneidade

na mistura, pois as moléculas tendem a se aglomerar entre si e não com os excipientes. Os excipientes ajudam a melhorar a uniformidade do fármaco, como a adição de lubrificantes e antiaderentes na formulação (WEN & PARK, 2010).

No caso dos comprimidos analisados, os dois apresentam em sua formulação os mesmos excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, sacarose, óleo mineral, estearato de cálcio e talco. A lactose é um diluente utilizado para o preenchimento do comprimido, o amido apresenta várias funções, como desintegrante, aglutinante e diluente; os outros excipientes são lubrificantes e antiaderentes (KOO, 2016) sugerindo que o fármaco apresente características de coesão. Diante disso, as duas formulações apresentaram o valor de aceitação semelhante e apesar de estarem de acordo com as especificações, encontram-se muito próximos do limite máximo aceitável ( $VA < 15$ ).

A uniformidade avalia a eficiência na mistura da formulação para garantir que cada unidade contenha a mesma dose. Este é um parâmetro importante para o tratamento de distúrbios no ciclo menstrual, pois devem ser fornecidas as mesmas doses durante o tratamento.

## 5.5 Doseamento

Os resultados do doseamento encontram-se na Tabela 07. Das 5 amostras analisadas, 3 foram reprovadas com relação aos teores de princípio ativo exigidos pela Farmacopeia Britânica (2013). Desses, os dois medicamentos na forma farmacêutica sólida, comprimidos A e B, referência e similar, foram reprovados, enquanto na forma farmacêutica líquida, suspensão injetável C, D e E, apenas um similar (E) foi reprovado. Todos os valores de teor de princípio ativo desses medicamentos encontravam-se acima dos limites farmacopeicos estabelecidos.

O teste de doseamento deve ser realizado para assegurar a quantidade correta do princípio ativo na formulação. A administração de um medicamento que contenha o princípio ativo em concentrações excessivas pode intensificar as reações adversas e ainda gerar uma resposta tóxica, enquanto uma dosagem inferior pode não ser eficaz para o tratamento (WEN & PARK, 2010). Outra finalidade do teste, é verificar se o teor permanece dentro dos limites durante o prazo de validade do produto acabado demonstrando assim sua estabilidade. A redução no teor de um fármaco pode acontecer pela formação de compostos degradantes, frente a exposição da formulação a condições ambientais que afetem a sensibilidade do fármaco, como luz, temperatura e oxigênio (YOSHIOKA & STELLA, 2002).

**Tabela 07 – Teores de acetato de medroxiprogesterona obtidos pelo método quantitativo por CLAE/HPLC para comprimidos e suspensões injetáveis**

	<b>Especificação</b>	<b>Doseamento*</b>	<b>Resultado</b>
<b>Comprimidos</b>			
<b>A (Referência)</b>	95 – 105 %	116,74 %	<b>Reprovado</b>
<b>B (Similar)</b>		106,6 %	<b>Reprovado</b>
<b>Injetáveis</b>			
<b>C (Referência)</b>		108,2 %	<b>Aprovado</b>
<b>D (Similar)</b>	90 – 110 %	90,73 %	<b>Aprovado</b>
<b>E (Similar)</b>		112 %	<b>Reprovado</b>

\* Média dos teores obtidos em triplicata.

Como os medicamentos analisados apresentaram níveis de princípio ativo maiores aos permitidos, isso sugere um problema durante a produção do medicamento e não relacionado à sua estabilidade. O resultado disto reflete diretamente na saúde do paciente que utiliza o medicamento. No caso dos injetáveis, em que o medicamento fica na forma de depósito sendo liberado aos poucos, o aumento na concentração do hormônio pode agravar as reações adversas, como ganho de peso, e afetar a qualidade de vida das pacientes que utilizam esse método contraceptivo.

Poucas publicações foram encontradas na literatura científica sobre a qualidade desses medicamentos, sendo que a maioria dessas descreve a presença de resultados insatisfatórios nos testes físico-químicos, assim como encontrado nesse estudo.

De forma similar aos resultados encontrados nesse estudo, Markman et al. (2011) analisaram a qualidade de medicamentos anticoncepcionais disponíveis na rede pública de São Paulo no período de 2007 a 2010. Com um total de 154 amostras, 28% apresentaram resultados insatisfatórios nas análises físico-químicas. Algumas amostras de acetato de medroxiprogesterona na forma de suspensão injetável apresentaram teores inferiores aos permitidos, porém não foram identificadas as porcentagens no estudo. Uma possível explicação encontrada pelos próprios autores para essa irregularidade, seria uma falta de uniformidade da suspensão, que apresentou aspecto heterogêneo e dificuldades na aspiração para o teste.

Da mesma forma, Karwar et al. (2011) analisaram a qualidade de medicamentos disponíveis no Afeganistão. De 348 amostras analisadas, 23 eram de suspensão injetável de acetato de medroxiprogesterona a 150 mg/mL. 10 amostras não atenderam as especificações

farmacopeicas de doseamento (90 – 110%), sendo 9 por apresentarem níveis abaixo do limite permitido e uma amostra que excedeu o limite, com 113% do princípio ativo.

Bonfilio et al. (2013) analisaram a qualidade físico-química de diversas amostras manipuladas, incluindo o acetato de medroxiprogesterona. Das 19 amostras analisadas, 5 foram reprovadas em aspectos físico-químicos como peso médio, doseamento, uniformidade de doses e dissolução, apesar de não serem especificados os testes reprovados para o medicamento.

Diferentemente dos resultados encontrados nesse estudo, Beer et al. (2004) analisaram 6 amostras comerciais de acetato de medroxiprogesterona em suspensão injetável (150 mg/mL), através da validação de um método espectrofotométrico (Ft-Raman) e pela comparação com o método de CLAE/HPLC oficial da Farmacopeia Europeia, com uma detecção UV a 254 nm. Todas as amostras apresentaram-se dentro dos níveis permitidos, variando de 99,2 – 100,93% e 104,2 – 105,86%, respectivamente.

## CONCLUSÃO

A análise de cinco lotes de medicamentos contendo apenas o hormônio acetato de medroxiprogesterona demonstrou alguns resultados preocupantes referente à qualidade dos mesmos.

Com relação aos comprimidos, analisou-se um lote de cada medicamento, referência e similar, nos testes de peso médio, desintegração, uniformidade de doses unitárias e doseamento. Na determinação do peso médio, estes apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos de  $\pm 7,5\%$  com relação ao peso médio. Além disso, o tempo de desintegração também ficou dentro do especificado, de até 30 minutos, para ambos medicamentos. Da mesma forma, na uniformidade de doses unitárias, apesar de ter sido encontrado um valor de aceitação muito próximo do máximo permitido, de 15, ainda assim permaneceram dentro do permitido. Contudo, na análise de doseamento, ambos apresentaram teores do princípio ativo acima do permitido, de 95-105%.

Para a forma farmacêutica de suspensão injetável, foram analisados três lotes de medicamentos, sendo um referência e dois similares com relação ao doseamento. Apenas um similar apresentou teor de princípio ativo além do permitido, de 90-110%; os outros ficaram dentro do limite especificado.

Esses resultados no doseamento são preocupantes pois impactam na segurança da população, visto que níveis altos desse hormônio podem aumentar as reações adversas e levar a uma toxicidade, especialmente na forma injetável. Além disso, esse estudo reforça a importância da fiscalização de medicamentos, com medidas de monitoramento na pós-comercialização e por uma maior conscientização das próprias indústrias farmacêuticas quando identificados resultados insatisfatórios, para a realização de medidas corretivas e intensificação do controle preventivo. Portanto, conclui-se que a monitorização da qualidade é uma medida importante para assegurar à população o acesso de medicamentos com qualidade, eficazes e seguros, pois impactam significativamente na melhora da qualidade de vida da população.

## REFERÊNCIAS

- AKERS, M. J. *Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing, and Quality*. London: Informa Healthcare, 2010.
- ALLEN, L.V.; POPOVICH, N. G & ANSEL, H. C. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 9ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- ANVISA, 2006. <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 13 de agosto de 2016.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, 5ª edição, volume 1 e 2, Brasília, 2010.
- ASRM – American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility*, vol. 90, suppl.3, 2008.
- AULTON, M.E & TAYLOR, K. M. G. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 4<sup>th</sup> edition, Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2013.
- BEER, T. R. M. et al. Development and validation of a direct, non-destructive quantitative method for medroxyprogesterone acetate in pharmaceutical suspension using FT-Raman spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 23, pp. 355-362, 2004.
- BEER, T. R. M. et al. Raman spectroscopic method for the determination of medroxyprogesterone acetate in pharmaceutical suspension: validation of quantifying abilities, uncertainty assessment and comparison with the high performance liquid chromatography reference method. *Analytica Chimica Acta*, vol. 589, p. 192 – 199, 2007.
- BONFILIO, R. et al. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, vol. 34, n. 4, pp. 527-535, 2013.
- BRASIL. RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília: DF, 19 abr. 2010.
- BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationary Office. *Pharmacopeia Commission British*, 2013.
- BURANA-OSOT, J., UNGBORIBOONPISAL, S. & SRIPHONG, L. A stability indicating HPLC method for medroxyprogesterone acetate in bulk drug and injection formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 40, p. 1068 – 1072, 2006.
- DIAS, S. L. P. et al. *Química analítica: teoria e práticas essenciais*. Porto Alegre: Bookman, 2016.
- FADEYI, I. et al. Quality of the antibiotics – amoxicillin and co-trimoxazole from Ghana, Nigeria, and the United Kingdom. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 92, suppl. 6, pp. 87-94, 2015.



- FDA – Food and Drug Administration. Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts. 2011.
- FELTON, L. *Remington: Essentials of Pharmaceuticals*. 1<sup>st</sup> edition. London: Pharmaceutical Press, 2012.
- FLORENCE, A. T. & SIEPMANN, J. *Modern Pharmaceutics: Basic Principles and Systems*. Volume 1, 5<sup>th</sup> edition, New York: Informa Healthcare, 2010.
- GASSER, U. et al. Pharmaceutical quality of seven generic Levodopa/Benserazide products compared with original Madopar/Prolopa. *BMC Pharmacology & Toxicology*, vol. 14, n. 24, 2013.
- GIL, E. S. *Controle Físico-Químico de Qualidade dos Medicamentos*. 3<sup>a</sup> edição. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- GOLAN, D. E. et al. *Principles of pharmacology: The pathophysiologic basis of drug therapy*. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- GROSSI, L. N et al. Development and Validation of Analytical Method for Determination of Medroxyprogesterone Acetate in Capsules: a Chemometrical Approach. *Latin American Journal of Pharmacy*, vol. 32, n. 3, p. 378-383, 2013.
- HARMAN, R. J. *Handbook of Pharmacy Health Education*. 2<sup>nd</sup> edition. London: Pharmaceutical Press, 2001.
- HATCHER, R. A et al. *Contraceptive Technology*. 19<sup>th</sup> Revised Edition. New York: Ardent Media, 2008.
- HAYASHI, A. M. L. & NOGUEIRA, V. O. Escolha dos métodos contraceptivos de um grupo de planejamento familiar em uma UBS de Guarulhos, *Saúde Coletiva*, vol.4, n. 16, p. 120-123, 2007.
- HEALTH CANADA. Recalls & Alerts. One lot of Ortho-Cept birth control tablets recalled due to potency issues, 2015.
- HENRY, John. *A revolução científica: e as origens da ciência moderna*. Rio de Janeiro: J. Zahar, 1998.
- JOHNSTON, A. & HOLT, D. W. Substandard drugs: a potencial crisis for public health. *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol.78, n.2, pp.218-243, 2013.
- KARWAR, W. et al. Afghanistan Medicines Quality Assurance Assessment – A Qualitative Survey. Submitted to the USAID by the Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health, 2011.
- KHARE, A. et al. Morphological spectrum of endometrium in patients presenting with dysfunctional uterine bleeding. *People's Journal of Scientific Research*, vol. 5, n. 2, pp. 13-16, 2011.

- KLIEGMAN, R. M. et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19<sup>th</sup> edition, Philadelphia: Elsevier, 2011.
- KOO, O. M. Y. *Pharmaceutical Excipients: Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2016.
- KUPIEC, Tom. Quality-Control Analytical Methods: High-Performance Liquid Chromatography. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, vol. 8, n. 3, pp. 223-227, 2004.
- LANÇAS, F. M. *Cromatografia líquida moderna: HPLC/CLAE*. Campinas, SP: Editora Átomo, 2009.
- LASERSON, K. F. et al. Substandard tuberculosis drugs on the global market and their simple detection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol.5, n.5, pp. 448-454, 2001.
- MARKMANN, B. E. O. et al. Monitoramento da qualidade de contraceptivos hormonais distribuídos pelo SES-São Paulo, no período de 2007 a 2010. *Bepa*, vol.8, n.90, pp.5-15.
- MOORE, K. L. & PERSAUD, T. V. N. *Embriologia Clínica*. 8<sup>a</sup> edição traduzida. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- OLIVEIRA, P. R. et al. Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10 mg de sinvastatina. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, vol. 35, n. 3, pp. 393-400, 2014.
- PARADISE, P. R. *Trademark Counterfeiting, Product Piracy, and the Billion Dolar Threat to the U.S. Economy*. Westport: Quorum Books, 1999.
- PFIZER. Bula do medicamento Depo-Provera®. Suspensão injetável: 150 mg/mL. 2015.
- PFIZER. Bula do medicamento Provera®. Comprimidos de 10 mg. 2016.
- REMYNGTON. *The Science and Practice of Pharmacy*. 21<sup>st</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- ROBERTS-WILSON, T. K., SPENCER, J. B. & FANTZ, C. R. Using an algorithmic approach to secondary amenorrhea: Avoiding diagnostic error. *Clinica Chimica Acta*, vol. 423, pp.56-61, 2013.
- ROCHA, F. R. P. & TEIXEIRA, L. S. G. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-Vis. *Química Nova*, vol. 27, n. 5, pp.807-812, 2004.
- ROSENBERG, G. *A ISO 9001 na Indústria Farmacêutica: Uma abordagem das Boas Práticas de Fabricação*. Rio de Janeiro: E-Papers, 2000.
- RUIZ, A. M. & CASTRO, C. G. S. *Medicamentos: falando de qualidade*. 1<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: ABIA, 2008.

SANKAR, M. et al. Compatibility method validation of medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate combination drug in injectable suspension dosage forms. *American Journal of Pharmacy and Health Research*, vol. 2, n. 7, 2014.

SCHINDLER, A. E. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, vol. 46S1, suppl. S7-S16, 2003.

SEGALL, A. et al. Development and validation of a reversed-phase liquid chromatography method for analysis of estradiol valerate and medroxyprogesterone acetate in a tablet formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol.19, pp.803-808, 1999.

SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SILVA, et al. Estudo sobre partição de comprimidos de besilato de anlodipino. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, vol.17, n. 5, pp. 75-87, 2013.

SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X. & KIEMLE, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 7ª edição, Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SOBANDE, A. A. et al. Efficacy and acceptability of depo-medroxyprogesterone acetate injection: as a method of contraception in Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, vol. 21, n.4, p. 348-351, 2000.

STELLA, V. J. et al. *Prodrugs: Challenges and Rewards*. Vol.1. New York: Springer, 2007.

SWEET, M. G, SCHMIDT-DALTON, T. A. & WEISS, P. M. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *American Family Physician*, vol. 85, n. 1, pp. 35-43, 2011.

THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA. Edqm: Council of Europe, 5<sup>th</sup> edition, 2005.

USP – United States Pharmacopoeia. 37<sup>th</sup> edition. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2014.

VIERIA, F. P., REDIGUIERI, C. F. & REDIGUIERI, C. F. *A regulamentação de medicamentos no Brasil*. Porto Alegre: Artmed, 2013.

WATSON, D. G. *Pharmaceutical Analysis: A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists*. 3<sup>rd</sup> edition, Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

WEN, H. & PARK, K. *Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice*. New Jersey: Wiley, 2010.

WHO – World Health Organization. *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials*. Vol. 2, 2<sup>nd</sup> edition, Geneva, Switzerland: WHO, 2007.

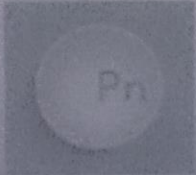
WHO – World Health Organization. *Who Model List of Essential Medicines*. 19<sup>th</sup> list, 2015a.

WHO – World Health Organization. *The International Pharmacopoeia*. 5<sup>th</sup> edition, 2015b.

YILMAZ, Bilal. Simultaneous Determination of Estradiol Valerate and Medroxyprogesterone Acetate in a Tablet Formulation by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Analytical Sciences*, vol. 26, 2010.

YOSHIOKA, S. & STELLA, V. J. *Stability of drugs and dosage forms*. New York: Kluwer, 2002.

**ANEXO – Laudo da matéria-prima utilizada como substância química de referência**



Pharma

## CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Medroxiprogesterona Acetato	Data de Análise:	16-04-2016
Lote Interno:	16D04-B013-004320	Lote Fabricante:	MG151203
Data de Fabricação:	21-12-2015	Data de Validade:	20-12-2018
Origem:	China	Procedência:	China
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	004320

DCB:	05563	DCI:	-
CAS:	71-58-9	Peso Molecular:	386.52
Fórmula Molecular:	C24H34O4		

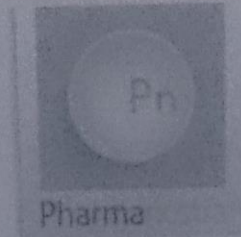
  

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Descrição *	Pó cristalino, branco a quase branco, inodoro	Conforme		USP - 38
Solubilidade *	Facilmente solúvel em clorofórmio; Solúvel em acetona e em dioxano	Conforme		USP - 38
Solubilidade *	Ligeiramente solúvel em álcool e em metanol. Pouco solúvel em éter; Insolúvel em água	Conforme		USP - 38
Identificação *	IV - O espectro da amostra está de acordo com do padrão	Conforme		USP - 38
Identificação *	UV - A absorvidade a 241 nm calculada em base anidra não difere mais que 2.0%	Conforme		USP - 38
Perda por Dessecação *	<= 1,0 (3 horas/ 105°C)	0.33	%	USP - 38
Ponto de Fusão *	Em torno de 205	208,1	°C	USP - 38
Rotação Específica *	+45,0 a +51,0	+48,0	°	USP - 38
Limite Medroxiprogesterona	Composto relacionado A <= 0,5	Conforme	%	USP - 38
Solvente Residual *	Metanol <= 3000	256,43	ppm	USP - 38
Solvente Residual *	Cloreto de metileno <= 500	Não detectado	ppm	USP - 38
Substâncias Relacionadas *	Impureza Individual <= 1,0	0.306	%	USP - 38
Substâncias Relacionadas *	Impureza total <= 1,5	0.484	%	USP - 38
Teor (Base Anidra) *	97,0 a 103,0	100,81	%	USP - 38
Teste Adicional				
Densidade Aparente *	Informativo (sem compactação)	0,21	g/mL	MGFB - V
Granulometria	90% <= 10	Conforme	µm	Fabricante

\* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

**Conclusão:**


Aprovado	(X)
Reprovado	( )




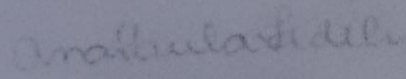
2

## CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Medroxiprogesterona Acetato	Data de Análise:	18-04-2018
Lote Interno:	16D04-B013-004320	Lote Fabricante:	MG151203
Data de Fabricação:	21-12-2015	Data de Validade:	20-12-2018
Origem:	China	Procedência:	China
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fraclonamento:	004320
DCB:	05563	DCI:	
CAS:	71-58-9	Peso Molecular:	386.52
Fórmula Molecular:	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>		

  
 Responsável Técnico Substituto  
 Olívia Neiva Mesquita Mendes  
 CRF - GO Nº 5227

  
 Responsável Técnico  
 João Paulo Sertin Mendes  
 CRF - GO Nº 7355

  
 Farmacêutica Responsável  
 Ana Paula Fidéris - CRF - SP Nº 25.972  
 Dúvidas e informações complementares, favor ligar:  
 0800.727.4855

Fim do Documento