

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GÓIAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GÓIAS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANAPÓLIS

**ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA
FARMACÊUTICA COM COMPRIMIDOS DO
CLORIDRATO DE BUPROPIONA EM
MEDICAMENTOS SIMILAR E DE
REFERÊNCIA**

VALQUÍRIA LUZIA DE CASTRO

Goiânia - GO

2010

PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA
FARMACÊUTICA COM COMPRIMIDOS DO
CLORIDRATO DE BUPROPIONA EM
MEDICAMENTOS SIMILAR E DE
REFERÊNCIA

VALQUÍRIA LUZIA DE CASTRO

Dissertação apresentada ao **Programa de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica**, oferecido numa associação entre a Universidade Católica de Goiás, a Universidade Estadual de Goiás e o Centro Universitário de Anápolis, para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof^a. Dra. Cristine Miron Stefani

Goiânia – GO

2010

C354e Castro, Valquíria Luzia de.
Estudos de equivalência farmacêutica com comprimidos do cloridrato de bupropiona em medicamentos similar e de referência. / Valquíria Luzia de Castro. 2010.

106 fls.

Dissertação (Curso de Mestrado em Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

1. Equivalência Farmacêutica. 2. Ensaio Físicos e Químicos.
3. Cloridrato de Bupropiona. I.Título.

CDU 615.329

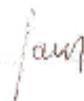
DISSERTAÇÃO DO MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO,
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM TECNOLOGIA
FARMACÊUTICA

DEFENDIDA PELA MESTRANDA VALQUIRIA LUZIA DE CASTRO,
EM 30 DE JUNHO DE 2010, CONSIDERADA APROVADA
PELA BANCA EXAMINADORA.

1) Dra. Cristine Miron Stefani / Uni Evangélica (Presidente)



2) Dra. Dulcinea Maria Barbosa Campos / Uni Evangélica (Membro Interno)



3) Dr. Gilberto Luiz de Benedito de Aquino / UFG (Membro Externo)



AGRADECIMENTOS

A Deus, que com todo seu cuidado e amor, possibilitou esta caminhada. A ele que sempre esteve presente durante os momentos de desânimo e dificuldades neste trabalho, carregou-me e levantou-me. A Ele, a honra e a glória hoje e sempre, obrigada Senhor.

A Pontifícia Universidade Católica de Goiás, pela oportunidade de parceria para realizar o Mestrado.

A Professora Dra. Cristine Miron, pela sua orientação, incentivo, compreensão. Sempre sucinta, discreta e disposta a ajudar.

Ao Professor Mestre Joaquim Junior pela co-orientação, pelas palavras de ânimo nos momentos difíceis e sugestões neste trabalho.

Ao Djalma Requião Sayão Lobato que nestes últimos meses fez rever novos conceitos do modo de reagir, repensar, escolher novas direções para os verdadeiros valores da vida, sendo um grande incentivo para término deste trabalho.

A farmacêutica Leide Cíntia Vieira Silva pela sua colaboração.

Ao farmacêutico Edem de Oliveira Milhomem Filho pela atenção nos momentos certos.

Aos Diretores da Faculdade de Imperatriz – FACIMP, em especial o Professor Mestre Edgar de Oliveira Santos pela sua disponibilidade, atenção e pela autorização para utilização dos Laboratórios de Química e Controle de Qualidade.

As amigas Lenimar Pinheiro Lucena e Valmirene Ribeiro da Silva pela atenção e auxílio na localização dos lotes dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona.

Ao Médico Dr. José Arnaldo B. Froes pela confiança nos receituários dos medicamentos a solicitação da pesquisa e pela luta desenvolvida na área da saúde, sendo um grande incentivo para o término deste trabalho.

A todos que colaboraram e contribuíram para o alcance deste grande objetivo.

DEDICATÓRIA

Ao meu filho José Neto, razão dos meus dias de felicidades e realizações.

A minha mãe pelo amor incondicional, pela paciência e colaboração nas minhas viagens, assumindo meu filho em todas as ausências.

Em memória do meu pai, que nos deixou saudades e capacidade de adaptação. Teve sua história como tabagista e como consequência um adenocarcinoma pancreático, hoje presente em minha mente, que se traduz incansavelmente nas literaturas aqui lidas e relidas.

RESUMO

ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA COM COMPRIMIDOS DO CLORIDRATO DE BUPROPIONA EM MEDICAMENTOS SIMILAR E DE REFERÊNCIA

O Cloridrato de bupropiona é um fármaco antidepressivo utilizado no tratamento na cessação do tabagismo, o fármaco aumenta as concentrações intersticiais de dopamina, diminuindo a saciedade do fumo. O objetivo deste trabalho foi a realização dos ensaios físicos e químicos dos comprimidos do Cloridrato de Bupropiona, de um laboratório ético e similar adquiridos nas farmácias comerciais na cidade de Imperatriz, sendo o fármaco empregado no Programa da Cessação do Tabagismo pelo Ministério da Saúde, Brasil. Foram avaliados doze lotes dos comprimidos do Cloridrato de Bupropiona e observadas as condições de climatização nas farmácias comerciais utilizando um termômetro digital da marca *Sper Scient*. Utilizou-se como padrão de referência a matéria prima, adquirida em uma farmácia magistral e submetida aos testes realizados no laboratório de Controle de Qualidade da Faculdade de Imperatriz. A verificação da temperatura nas farmácias onde os comprimidos foram adquiridos variava de 37°C a 40°C, estando acima das especificações das caixas do medicamento, cujas orientações: manter a temperatura entre 15°C a 30°C, o que pode causar instabilidade nos fármacos. Na pesagem foram observados valores dentro dos limites de variações permitidos. A friabilidade não apresentou variações. A desintegração ocorreu no tempo previsto de 45 minutos. Os doze lotes submetidos ao durômetro para verificação da resistência foram superiores a 3 Kgf, sendo possível a variação pela natureza dos excipientes. Não houve dissolução significativa das amostras analisadas apresentando uma concentração de 0,95 µg/ml, inferior a 80% do valor previsto. O teor do princípio ativo, analisado por titulação em meio não aquoso, as amostras foram aprovadas por apresentarem concentração situada entre 90% e 110% como consta a Farmacopéia Americana. A equivalência farmacêutica entre o medicamento similar e o medicamento ético relaciona-se que ambos possuem o mesmo fármaco, e resultados semelhantes avaliados *in vitro*. Conclui-se que o processo de dissolução e dureza pode ter sido afetado significativamente pelas características peculiares ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que dificultaram a dissolução ou mesmo pelas técnicas de fabricação empregadas. Sugerindo também uma análise no processo de produção dentro do controle de qualidade na Indústria Farmacêutica verificando os processos de validação para obtenção de resultados planejados.

PALAVRAS-CHAVES: Equivalência farmacêutica, ensaios físicos e químicos, Cloridrato de Bupropiona, cessação do tabagismo.

ABSTRACT

PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE STUDIES WITH THE BUPROPION HYDROCHLORIDE TABLETS IN DRUG AND SIMILAR REFERENCE

The bupropion hydrochloride is an antidepressant pharmacological used in treatment of smoking cessation; the drug increases the interstitial concentrations of dopamine, reducing the smoking habit. The objective was the achievement of physical and chemical tests of the tablets of bupropion hydrochloride, of a laboratory acquired in similar ethical and commercial pharmacies in Imperatriz city, the drug being used in the Smoking Cessation Program of the Ministry of Health, Brazil. Were evaluated twelve lots of tablets of bupropion hydrochloride and observed the conditions of air conditioning in commercial pharmacies using a digital thermometer of Sper Scient brand. The raw materials of bupropion hydrochloride was used as a reference standard, purchased at a masterful pharmacy and subjected to laboratory tests in Quality Control of *Faculdade de Imperatriz*. The temperature verification at pharmacies where the tablets were purchased ranged from 37 ° C to 40 ° C, which is above the specification of boxes of medicine, whose guidelines: keep the temperature between 15°C to 30°C, which can cause instability pharmaceuticals. When weighing values were observed within the variation limits allowed. The friability showed no variations. The disintegration occurred at the scheduled time of 45 minutes. The twelve lots subject to durometer to resistance verification were higher than 3 Kgf, it is possible to change the nature of the excipients. There was no significant dissolution of the samples showing a concentration of 0.95 µg / ml, less than 80% of predicted value. The content of the active principle, analyzed by non aqueous titration, samples were taken by present concentration of between 90% and 110% as stated in the American Pharmacopoeia. Pharmaceutical equivalence between the similar medicine and the ethical medicine becomes related that both possess the same fármaco, and similar results evaluated in vitro. One concludes that the process of dissolution and hardness can have been affected significantly for the peculiar characteristics to the proper fármaco, as well as for the presence of excipientes that had made it difficult the same dissolution or for the employed techniques of manufacture. Also suggesting an analysis in the process of production inside of the quality control in the Pharmaceutical Industry verifying the processes of validation for attainment of planned results.

KEY WORDS: Quality control, bupropion hydrochloride, physic-chemical test, smoking cessation.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIFUMO: Associação Brasileira da Indústria do fumo

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

a.C: Anticristo

AFUBRA: Associação dos Fumicultores do Brasil

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AS: Alta Solubilidade

AP: Alta Permabilidade

BPF: Boas Práticas de Fabricação

BS: Baixa Solubilidade

BP: Baixa Permeabilidade

BUP: Bupropiona

CAS: Chemical Abstract Service

CDC: Center Diseases Control and Prevention

CEP: Controle Estatístico do Processo

CQT: Controle de Qualidade Total

CID: Código Internacional de Doenças

CD: Compressão Direta

CV: Coeficiente de Variação

DAC Doença Arterial Coronária

DL: dose letal

dl: decilitros

EUA: Estados Unidos da América

Fr: Friabilidade

FDA: Food and Drugs Administration

FIP: Federação Internacional de Farmacêuticos

GMO: Genetically Modified Organism

GMP Good Factoring Practices

HCl: Ácido Clorídrico

H: Hemoglobina

INCA: Instituto Nacional do Câncer

IMAO: Inibidores da Monoaminoxidase

ITGA: International Tobacco Growers Association
ISO : Internacional Organization for Standardization
LSC: Limite Superior de Controle
LIC: Limite Inferior de Controle
LTDA: Limitada
M: Molar
MEC: Ministério da Educação e Cultura
MERCOSUL: Mercado Comum do Sul
Mg: Miligramas
Min: Minutos
Ml: Mililitros
MOL: mol
MS: Ministério da Saúde
N: Newton
N: Normal
n: Número
nm: nanometros
NBR: Normas Brasileiras
OMS: Organização Mundial da Saúde
ONU; Organização das Nações Unidas
ONG'S: Organizações não governamentais
OPAS: Organização Pan-americana de Saúde
Kg: Quilogramas
Kgf: Quilogramas forças
TRN: Terapia de Reposição de Nicotina
P: Peso
PACs: Programa de Agentes Comunitários
Pi: Peso individual
PAB: Piso de Atenção Básica
PM: Peso Médio
PMi: Peso Médio inicial
PMf: Peso Médio Final
PNTC: Programa Nacional de Controle do Tabagismo

pH: Potencial Hidrogeniônico
pka: Constante de dissociação ácida
PSF: Programa de Saúde da Família
Pka: Constante de dissociação ácida
Kgf: Quilograma força
RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RPM: Rotação por Minuto
RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SVS: Secretaria de Vigilância Sanitária
SUS: Sistema Único de Saúde
SQR: Substância Química de Referência
SVS: Secretaria de Vigilância Sanitária
SUS: Sistema Único de Saúde
TRN: Terapia de Reposição Nicotínica
µg: Micrograma
USA: Estados Unidos da América
US: United States
USP: Farmacopéia dos Estados Unidos da América
UVvis: Ultravioleta Visível
VMNA: Volumetria em meio não aquoso
°C: Graus centígrados
%: Porcentagem
±: mais ou menos
-: menos
 \bar{X} : Média
WHO: World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01:	Representação da molécula de Cloridrato de Bupropiona	34
Figura 02:	Peso médio dos comprimidos nos 12 lotes do Cloridrato de Bupropiona	61
Figura 03:	Amplitude das amostras em relação ao peso médio	62
Figura 04:	Friabilidade dos comprimidos nos 12 lotes de Cloridrato de Bupropiona: carta X.....	65
Figura 05:	Friabilidade dos comprimidos nos 12 lotes de Cloridrato de Bupropiona carta R.....	65
Figura 06:	Dureza dos comprimidos nos 12 lotes do Cloridrato de Bupropiona: Carta X	68
Figura 07:	Dureza dos comprimidos nos 12 lotes de Cloridrato de Bupropiona: Carta R	69
Figura 08:	Representativo da curva padrão do Cloridrato de Bupropiona por espectrofotometria de absorção no UV	72
Figura 09:	Teor de Cloridrato de Bupropiona nos testes de dissolução	79
Figura 10:	Carta R de teor de Cloridrato de Bupropiona nos testes de dissolução	80
Figura 11:	Teor do princípio ativo	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 01:	Toxicidade aguda da nicotina básica e do sulfato de nicotina	26
Tabela 02:	Limites e formas farmacêuticas para variação do peso médio	53
Tabela 03:	Peso médio e desvio padrão dos comprimidos nos 12 lotes de Cloridrato de Bupropiona	60
Tabela 04:	Friabilidade dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona	62
Tabela 05:	Dureza dos comprimidos nos 12 lotes do Cloridrato de Bupropiona	66
Tabela 06:	Tempo de desintegração dos 12 lotes nos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona	70
Tabela 07:	Dados referentes à construção da curva padrão para o Cloridrato de Bupropiona	71
Tabela 08:	Dissolução: Teor de Cloridrato de Bupropiona nos comprimidos dos 12 lotes	74
Tabela 09:	Temperatura das farmácias e locais onde os lotes dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona foram adquiridos	84

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 DELIMITAÇÃO DA PESQUISA	19
4 REFERÊNCIAL TEÓRICO	20
4.1 O TABAGISMO	20
4.2 Epidemiologia do Tabagismo	21
4.3 Efeitos Principais do Cigarro sobre a Saúde	22
4.4 Composição Química do Tabaco e Toxicidade	24
4.5 Cessação do Tabagismo	27
4.6 Programa Nacional de Controle do Tabagismo	30
4.6.1 Sub-Programa Cessação do Tabagismo do Ministerio do Brasil	32
4.6.2 Medidas de Controle do Tabagismo	33
4.7 Medicamento: Cloridrato de Bupropiona	33
4.7.1 Características Químicas	34
4.7.2 Farmacocinética do Cloridrato de Bupropiona	34
4.7.3 Farmacodinâmica do Cloridrato de Bupropiona	35
4.7.4 Posologia	36
4.7.5 Tratamento de Manutenção – Efeitos Adversos	37
4.7.6 Interações Farmacológicas	38
4.7.7 Aspectos Farmacêuticos	38
4.8 Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica	39
4.8.1 Implantação do Controle de Qualidade	40
4.8.2 Normas de Qualidade e Boas Práticas de Fabrica�o.....	41
4.8.3 Edifícios, Instalações e Fluxo de Materiais	42
4.8.4 Validação dos Processos Analíticos	42
4.8.5 Transportadores de Medicamentos	43
4.9 Ensaio físicos de qualidade: testes qualitativos oficiais para formas sólidas: comprimidos	43
4.9.1 Peso Médio	43
4.9.2 Friabilidade	43
4.9.3 Dureza	44
4.9.4 Desintegração	44
4.9.5 Dissolução	45
4.9.6 Análises quantitativas: volumetria em meio não aquoso	46
4.10 Influência da temperatura nos medicamentos	46
5 METODOLOGIA PARA ENSAIOS LABORATORIAIS	48
5.1 Material	48
5.1.1 Produtos Farmacêuticos e Substância Química de Referência – SQR	48

5.1.2	Reagentes e Solventes	48
5.1.3	Equipamentos	49
5.1.4	Programas Estatísticos	49
5.2	Métodos	52
5.2.1	Teste de Qualidade para Cloridrato de Bupropiona	52
5.2.2	Aspectos Visuais	52
5.2.3	Determinação de Peso	52
5.2.4	Determinação da Friabilidade	54
5.2.5	Determinação da Dureza	55
5.2.6	Desintegração	56
5.2.7	Dissolução e Processo de Identificação por Espectrofotometria no Ultravioleta.....	57
5.2.7.1	Curva Padrão da Substância Química de Referência ..	57
5.2.7.2	Dissolução do Produto Acabado	57
5.3	Doseamento das Amostras	58
5.3.1	Volumetria em Meio não Aquoso do Padrão	58
5.4	Temperatura	59
6	RESULTADO E DISCUSSÃO	60
6.1	Análise Qualitativa	60
6.1.1	Peso Médio	60
6.1.2	Friabilidade	63
6.1.3	Dureza	66
6.1.4	Desintegração	69
6.1.5	Dissolução	71
6.1.6	Avaliação da Substância Química de Referência	71
6.1.7	Avaliação do Produto Acabado	73
6.2	Análise Quantitativa	80
6.2.1	Volumetria em Meio não Aquoso (VMNA)	81
6.2.1.1	Volumetria em Meio não Aquoso da Substância Química de Referência	81
6.2.1.2	Volumetria em Meio não Aquoso do Produto Acabado	81
6.3	Temperatura	84
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
	REFERÊNCIAS	89
	ANEXOS	101
	APÊNDICE	105

“Tuas forças naturais, as que estão dentro de ti, serão as que curarão suas doenças”.

1 INTRODUÇÃO

O tabagismo é considerado um importante problema de saúde pública mundial, que pode ser prevenido mediante ações específicas. A dependência à nicotina é considerada uma doença grave, cujo tratamento vem sendo direcionado em programas pelo Ministério da Saúde e Instituto Nacional do Câncer (INCA), através da Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária do Câncer, com ações e planos de controle dos fatores de risco com agentes carcinogênicos, sendo o tabaco um dos principais desencadeantes (INCA, 2009).

Os benefícios da interrupção do hábito de fumar estão bem estabelecidos, e incluem redução do risco de morte e consequente aumento da expectativa de vida, além da redução do risco de várias doenças. (PEIXOTO, 2007). Após 15 anos de abstinência, o organismo do ex-fumante se iguala ao das pessoas que nunca fumaram. As intervenções farmacológicas podem ajudar os pacientes a parar de fumar. A goma de nicotina, as placas transdérmicas de nicotina, e o fármaco antidepressivo Cloridrato de Bupropiona, são moderadamente úteis quando combinados com outras intervenções, como grupos e apoio, e encorajamento por parte do médico (GOODMAN; GILMAN, 2007).

Estudo realizado na Inglaterra entre 1980 e 2001, mostrou que a cessação do tabagismo diminui em aproximadamente 35% a mortalidade por doença arterial coronariana (DAC), sendo salvas 25.000 vidas de indivíduos sem DAC e 5.000 vidas de indivíduos portadores de DAC. As intervenções farmacológicas na síndrome de abstinência da nicotina podem ser atenuadas pelas preparações de substituição da nicotina, que estão disponíveis com ou sem prescrição. Os medicamentos de eficácia comprovada na cessação do tabagismo são divididos em duas categorias: medicamentos nicotínicos e não-nicotínicos. Os medicamentos nicotínicos, também chamados Terapia de Reposição Nicotínica (TRN), apresentam-se sob adesivos transdérmicos, gomas de mascar, spray nasal ou para inalação. Os medicamentos não

nicotínicos são os antidepressivos Cloridrato de Bupropiona e nortriptilina, e o anti-hipertensivo clonidina (LAPPERRE, 2006).

Os medicamentos utilizados na TRN e a Bupropiona são considerados de primeira linha, ao passo que a Nortriptilina e a Clonidina são classificados como de segunda linha no tratamento. Segundo o Consenso de Abordagem e Tratamento do Fumante do INCA (Brasil, 2009), os medicamentos de segunda linha só devem ser utilizados após insucesso das medicações de primeira linha. A escolha entre uma das formas de reposição de nicotina (adesivo ou goma de mascar) e Bupropiona depende da avaliação individual do paciente pelo profissional. Entre os medicamentos de primeira linha, não existe critério específico para escolha. Esta estratégia tende a aumentar a adesão ao tratamento (PRADO, 2007).

O Cloridrato de Bupropiona é medicamento não nicotínico, com eficácia comprovada em estudos de meta-análises reconhecidos e certificado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA). É um antidepressivo monocíclico, de ação lenta que inibe a recaptção da dopamina e da noradrenalina no cérebro. A droga aumenta a quantidade de dopamina cerebral, e tem também interação direta com receptores de nicotina, proporcionando alívio dos efeitos da abstinência, e "quebrando" o ciclo vicioso da ação nicotínica. (SEGENREICH, 2010). As vantagens clínicas do antidepressivo bupropiona, que pode aliviar alguns sintomas decorrentes da abstinência da nicotina, entre eles a irritabilidade e a dificuldade de concentração. O ensaio clínico com vários dependentes de nicotina demonstrou que o uso de bupropiona reduziu o quadro de depressão provocado pela abstinência (LERMAN, *et al.*,2004).

De acordo com a resolução nº 210/2004 (RDC 210), que regulamenta a produção farmacêutica no país, a fabricação de produtos farmacêuticos está diretamente ligada ao serviço de saúde pública, necessitando de pessoas qualificadas, garantindo qualidade e segurança no medicamento. No Brasil, o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos Estados Unidos o *Food and Drugs*

Administration (FDA) e, no mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS), estabelecem que, cada órgão possui suas diretrizes estabelecidas, visando eliminações de erros durante a produção de medicamentos.

O armazenamento adequado e a distribuição dos produtos devem minimizar qualquer risco à sua qualidade, pois a temperatura, umidade, luz, transporte e armazenamento podem alterar a estabilidade dos medicamentos. Considerando que as variações climáticas das regiões, e a extensão geográfica do Brasil, cujo clima é tropical, e que a média da temperatura é em torno de 30°C, observando que cada medicamento possui informações da temperatura ideal para armazenamento e distribuição devendo manter as mesmas características da industrialização até a utilização pelo consumidor, garantindo assim um medicamento eficaz na farmacoterapia (SCHENKEL, 2004).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é a verificação das equivalências farmacêuticas através das análises físicas e químicas dos comprimidos do Cloridrato de Bupropiona, sendo eleito para testes o medicamento similar Bup do Laboratório Eurofarma e o de referência Zyban do Laboratório GlaxoSmithKline. .

2.2 Objetivos Específicos

Adquirir os lotes do Cloridrato de Bupropiona do Laboratório Eurofarma, verificar a equivalência com o medicamento ético do Laboratório GlaxoSmithKline.

Realizar os testes físicos e químicos nos comprimidos: ensaios de dureza, desintegração, dissolução, peso médio, friabilidade e volumetria em meio não aquoso.

Observar nas farmácias e os locais onde o medicamento foi adquirido, se as condições de climatização são ideais para conservação de acordo com as especificações de armazenagem do Cloridrato de Bupropiona.

3 DELIMITAÇÃO DA PESQUISA

O estudo foi restrito aos lotes analisados do Cloridrato de Bupropiona coletados na cidade de Imperatriz.

Considerando que o fármaco é o princípio ativo do medicamento, sua identificação é um quesito básico para eficácia e segurança do produto. Outrossim, há ainda o risco de adulteração de matérias-primas excipientes por outras de menor custo que, embora de características semelhantes, poderão acarretar em problemas potenciais de formulação (GIL, 2008).

Os medicamentos devem passar por um rigoroso processo de controle de qualidade e que segundo a RDC 210, 4 de agosto de 2003, as Boas Práticas de Fabricação determinam que todos os processos de fabricação devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados, mostrando-se capazes de produzir medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos (BRASIL, 2009).

A abordagem terapêutica da cessação tabágica tem como fármaco de escolha o Cloridrato de Bupropiona, sendo o primeiro tratamento sem nicotina, por ser um antidepressivo, que em sua ação reduz o transporte neural dos neurotransmissores, dopamina e noradrenalina ou antagoniza receptores nicotínicos, levando à redução da compulsão pelo uso dos cigarros (KATZUNG, 2005).

No Brasil não há pesquisas que comprovem que o similar BUP (Laboratório Eurofarma localizado na cidade de São Paulo), medicamento a base de Cloridrato de Bupropiona seja equivalente ao de referência Zyban (Laboratório GlaxoSmithkline). Esta pesquisa pretende-se avaliar se o medicamento utilizado pelo Ministério da Saúde apresenta as mesmas equivalências nos testes físicos e químicos.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 O Tabagismo

Os produtos a base de tabaco referem-se a todo e qualquer tipo de artefato derivado da folha desta erva, que é usado para mascar, aspirar, tragar ou chupar (OMS, 2008). O uso do tabaco surgiu aproximadamente no ano 1000 a.C., nas sociedades indígenas da América Central, em rituais mágicos religiosos. A planta, cientificamente chamada de *Nicotiana Tabacum*, chegou ao Brasil provavelmente pela migração de tribos tupis-guaranis. Quando os portugueses aqui desembarcaram, tomaram conhecimento do tabaco pelo contato com os índios. A partir do século XVI, o seu uso se disseminou pela Europa, introduzido por Jean Nicot. Suas folhas foram comercializadas sob a forma de fumo para cachimbo, rapé, tabaco para mascar e charuto, até que no final do século XIX, iniciou a sua industrialização sob a forma de cigarro (TORRES, 2005).

No Brasil, o tabaco já era conhecido desde o descobrimento, já que os índios acreditavam em seu poder medicinal e o usavam em rituais médicos-religiosos. Contudo, foi somente no final do século XIX que o fumo começou a ser produzido para consumo no mercado europeu. Em 1903, deu-se início a produção em massa e os cigarros passaram a ser industrializados no Rio de Janeiro. A cultura brasileira do tabaco é secular e realizada em pequenas propriedades, principalmente no sul do país. Desde 1993, o Brasil é o maior exportador de tabaco do mundo em volume. A exportação do fumo rende em média, US\$ 5,5 bilhões de impostos recolhidos, mais US\$ 1 bilhão relativo às exportações, o que representa 2,5% dos negócios externos do Brasil (TARANTINO, 2003).

Os cigarros tornaram-se populares no século XX, havendo maior disponibilidade do tabaco e o aperfeiçoamento dos instrumentos de produção em massa. No século passado o charuto era consumido em todos os

continentes. A primeira expansão do uso de cigarros ocorreu por volta da primeira Grande Guerra Mundial, iniciou-se um aumento considerável de consumo de tabaco na forma de cigarro, sendo que o consumo por pessoa cresceu rapidamente durante a primeira metade deste século, à taxa de 5 a 15% ao ano. Na década de 1950 foi publicado o primeiro relato científico relacionando tabagismo com câncer de pulmão (SILVA, 2008).

A partir da segunda metade do século XX, a associação do tabaco às doenças foi confirmada, mesmo assim em 1988, um relatório norte-americano informou aos fabricantes do cigarro sobre os efeitos nocivos da nicotina e sua composição física e química, mas a indústria estimulava o plantio de tipos com maior concentração de princípio ativo, e adicionava produtos químicos ao cigarro (como amônia), visando potencializar seus efeitos e, assim aumentar o consumo e a fidelidade dos fumantes (ROSEMBERG, 2004).

4.2 Epidemiologia do Tabagismo

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a principal causa de morte, que se pode evitar, perdendo apenas para a desnutrição, responsável pela pandemia tabágica, atingindo cifras de 1 bilhão e 260 milhões de fumantes que corresponde a um quarto da população mundial, consumindo 6 trilhões de cigarros anualmente (130 bilhões no Brasil), cabendo 1034 cigarros para cada habitante da terra, incluindo crianças recém-nascidas (WHO, 2009). O tabaco é um fator de risco para seis das oito principais causas de morte no mundo, e mata uma pessoa a cada seis segundos. Hoje, o consumo de tabaco causa mais de cinco milhões de falecimentos ao ano, e a previsão para 2030, a menos que medidas urgentes sejam tomadas, subirá para mais de oito milhões. Se as tendências atuais seguem-se, estima-se que ao redor de 500 milhões de pessoas hoje morrerão como resultado do consumo do tabaco. Durante o século XXI, o tabaco poderia matar até um milhão de pessoas (WHO, 2009).

No Brasil, 30 milhões de indivíduos com 15 ou mais anos de idade são fumantes regulares. Cerca de 370 mil jovens, entre 10 e 14 anos, e 2,3 milhões entre 15 e 18 anos, fumam com regularidade. No território nacional, estima-se que cerca de 200.000 mortes/ano é decorrente do tabagismo (INCA, 2007) O número de fumantes corresponde a aproximadamente 33,6% da população adulta (11,2 milhões de mulheres e de 16,7 milhões de homens). A prevalência de tabagistas no Brasil varia conforme proporções: 42 % na região Sul, 41% na região sudeste: 40% na região norte, 38% na região centro-oeste e 31% na região nordeste (SEIBEL, 2009).

4.3 Efeitos Principais do Tabaco Sobre a Saúde

Estudos evidenciam que o uso do tabaco tem como consequência, mais de 50 doenças diferentes, dentre elas câncer, doenças respiratórias obstrutivas crônicas. Com um índice de 45% das mortes por doença coronariana (infarto do miocárdio), 85% das mortes por doença pulmonar (enfisema), 25% das mortes por doença cérebro-vascular (derrames), ataques cardíacos e 30% das mortes por câncer e 90% dos casos de câncer de pulmão ocorrem em fumantes. (WHO, 2008). O tabaco está ligado ao aumento da probabilidade de doenças do aparelho digestivo, doenças tromboembólicas, periodontais, catarata, disfunção erétil, abortamento, prematuridade e outros agravos à saúde e à vida. Também está diretamente relacionado às doenças pulmonares da infância, consequência do tabagismo passivo (CAVALCANTE, 2005).

De acordo com dados estatísticos (OMS, 2008), as doenças relacionadas ao tabagismo no homem são maiores que nas mulheres, sendo que a mortalidade devido ao câncer de pulmão é, principalmente, consequência do tabagismo e maior que os cânceres de mama e próstata. O tabagismo é comprovadamente um fator de risco para o infarto do miocárdio, e que de modo simultâneo age com outros fatores de risco, como a pressão arterial alta e os níveis elevados de colesterol sanguíneos. O tabagismo

contribui para a incidência de morte cardíaca súbita, possivelmente por exacerbar isquemia regional, um efeito que pode promover a instabilidade elétrica do coração. Funciona não apenas precipitando o infarto do miocárdio inicial, como também aumenta o risco de outros ataques cardíacos e diminui a sobrevivência após um infarto entre os que continuam a fumar (COTRAN, *et al.*, 2000).

As doenças relacionadas com o uso do fumo estão expandindo, a cada ano novas associações com doenças são descobertas, muitas delas com frequências cada vez mais altas, doença de Alzheimer, variados tipos de cânceres, osteoporose, calvície, entre outros, são dados relacionados ao tabagismo, necessitando nesta área estar sempre atento para atualizar o tema e advertir quanto aos malefícios do tabagismo, que não está restrito a determinados órgãos e sistemas, mas atinge o organismo como um todo (VALLE; OLIVEIRA; OGA, 2007).

A fumaça ambiental do tabaco também causa consequências para saúde. O Tabaco não fumado é também altamente aditivo e causa câncer da cabeça, pescoço, esôfago, assim como muitas patologias buco-dentais. (OMS, 2008). Do ponto de vista de malefícios, cigarros com filtros e sem filtros, com baixos ou altos teores não têm grandes diferenças. Um exemplo é o cigarro com filtro que ao filtrar o ar aspirado com os produtos do tabaco, o indivíduo recebe menos alcatrão (proteção oferecida pelo filtro), fazendo diminuir a frequência dos cânceres em geral, porém os filtros na sua atuação também diminuem o ar ambiente, pois com o filtro passará menos ar ambiente, concentrando consideravelmente o gás monóxido de carbono, que é responsável pelos ataques cardíacos, trocando-se assim, apenas o tipo de doença, onde se deixa de morrer por câncer, e morre-se mais cedo por infarto do miocárdio (OTERO *et al.*, 2006).

Além das doenças que ocasionam, na gestação tem grandes implicações, que vão além dos prejuízos à saúde materna: os malefícios sobre a saúde fetal são tantos, que justificam dizer que o feto é um verdadeiro fumante passivo. A mulher fumante expõe seu feto não apenas aos

componentes do cigarro que cruzam a placenta, mas também às alterações na oxigenação e metabolismo placentário, e as mudanças no seu próprio metabolismo secundário ao fumo. A exposição pré-natal ao tabaco também pode produzir prejuízos cognitivos e comportamentais, e aumentar a probabilidade de utilização posterior do tabaco pelo indivíduo (MACHADO; LOPES, 2009).

O Tabagismo pode causar ainda: impotência sexual no homem, com redução na função dos espermatozoides, diminuindo a capacidade de fertilização. Nas mulheres geram alterações reprodutivas, antecipação na menopausa, complicações na gravidez, úlcera, trombose vascular, aneurismas arteriais, entre outros. Porém, o risco de ter essas doenças vai diminuindo gradativamente se ocorrer à cessação do tabagismo. (ROSEMBERG, 2004).

4.4 Composição Química do Tabaco e Toxicidade

A folha do tabaco contém complexa mistura de componentes químicos: hidrocarbonetos, fenóis, ácidos graxos, isoprenos, ésteres e minerais inorgânicos. A fumaça do cigarro é uma mistura de gases, vapores e partículas líquidas. Quando inalada, a fumaça é um aerossol concentrado com milhões de partículas por centímetro cúbico. O tamanho médio das partículas é de aproximadamente 0,5 micron. (SILVA, 2008). A composição química do fumo pode variar conforme o tipo de folhas de tabaco, o modo como são cultivadas, a região de origem, as características de preparação (compactação, filtro e papel) e as variações de temperatura resultantes da combustão incompleta do tabaco (VALLE; OLIVEIRA; OGA, 2007). Dentro da sua composição química, são adicionados também ao tabaco para melhorar as características organolépticas, umectantes, flavorizante e aglutinantes. Porém alguns outros compostos podem aparecer como consequência da contaminação por praguicidas e fertilizantes agrícolas. (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

O fumo é o maior tóxico que o ser humano introduz no organismo por anos a fio. Nele, detectaram-se cerca de 7.000 substâncias químicas, das quais 4.720 identificadas. Em cada tragada, o tabagista inala cerca de 2.500 elementos. A fumaça do cigarro é composta de duas fases: particulada (condensada) e a fase gasosa (CUNHA, *et al.*, 2007).

A fase particulada, denominada também de condensada é constituída de um aerosol, contendo substâncias voláteis incluídas na fase de dispersão nicotina e alcatrão, que concentra 43 substâncias cancerígenas, dentre as quais estão o arsênico, níquel, benzopireno, cádmio e chumbo. Cada partícula de alcatrão é composta por uma enorme variedade de produtos químicos orgânicos e inorgânicos, destes os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos têm ação carcinogênica oncoincidiadora comprovada. Destacam-se o benzopireno, dibenzopireno e o benzantraceno. No organismo, os metais níquel e chumbo concentram-se principalmente no fígado, rins e pulmões, tendo uma meia vida biológica de 10 a 30 anos. (LARINI, 1999).

A nicotina é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma droga psicoativa, é um líquido oleoso, com ponto de ebulição de 247,3° C, de densidade 1,009 (20° C) e solúvel em solventes orgânicos, reage com ácidos inorgânicos formando sais hidrossolúveis. Pode ser utilizada na forma de sal, como sulfato ou usada na forma de extrato, obtido por decocção do tabaco em água e álcool etílico, com posterior filtração e concentração que atingem 10% de teor. A concentração nas folhas do tabaco oscila de 2% a 8%. Depois de absorvida, cerca de 80% a 90% da nicotina é rapidamente biotransformada, formando compostos inativos facilmente excretados na urina. (LONGENECKER, 2002).

Na maioria dos tabagistas, a nicotino-dependência é semelhante à cocaína e heroína. Por esta razão o tabagismo é classificado como doença e vem inserida no Código Internacional de Doenças (CID 10) no grupo de transtornos mentais e de comportamento. Em termos farmacológicos, a nicotina, princípio ativo mais potente da fumaça do cigarro, é uma das substâncias mais fatais conhecida, é um alcalóide vegetal líquido altamente

lesivo, sintetizado nas raízes da planta, distribuído pelo caule até as folhas. Trata-se de uma base volátil ($pK_a=8,5$), que embora seja incolor, fica acastanhada e adquire o odor do tabaco quando exposta ao ar (PRADO; RAMOS; VALLE, 2007).

Os sinais e sintomas do envenenamento agudo por ingestão ou inalação da nicotina são manifestados por tremores, distúrbios gastrentéricos, (náuseas, vômitos e diarreia), transpiração, salivação, estimulação respiratória seguida de depressão e taquicardia. A avaliação da toxicidade aguda da nicotina pode ser evidenciada em testes em ratos através de valores de Dose letal (DL 50) conforme tabela 1 (LARINI, 1999).

Tabela 01: Toxicidade aguda da nicotina básica e do Sulfato de nicotina.

COMPOSTOS	DL 50 em ratos (mg/kg)	
	Via Oral	Via dérmica
Nicotina (base)	50	140
Nicotina (sulfato)	55	285

DL: Dose letal
Fonte: LARINI, 1999

O calor da fumaça e a nicotina estão entre os maiores agressores para o aparelho mucociliar do fumante, pois os dois primeiros são irritantes e a nicotina inibe os movimentos ciliares. Disto resultam aumento da secreção mucosa (a nicotina estimula a secreção) e redução da eliminação do muco, que se acumula e produz nos fumantes crônicos a chamada descarga brônquica matinal, geralmente acompanhada de tosse. Produtos da fumaça do cigarro reduzem a atividade microbicida e fagocitária dos macrófagos septais, favorecendo infecções pulmonares e a progressão para a doença pulmonar obstrutiva crônica. A carcinogenicidade da fumaça do cigarro está ligada principalmente aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e as nitrosamidas que contém. Admite-se ainda que a fumaça do cigarro contenha radionuclídeos (como plutônio), que embora em pequenas quantidades, parece se acumular

na bexiga (local de excreção), induzindo carcinoma de células transicionais (BRASILEIRO; BOGLIOLO, 2000).

A fase gasosa é composta por gases e vapores formados na pirólise e pirossíntese. Os que mais se destacam na questão toxicológica: monóxido de carbono, óxido de nitrogênio, amônia, aldeídos (acroleína, acetaldeído), nitrosaminas voláteis (metilnitrosamina, dimetilnitrosamina) e nitrila (ácido cianídrico, acetonitrila). (SPADA, CELSO 2006). A fase gasosa representa cerca de 60% do total da fumaça do cigarro, 98,9% são compostos por Nitrogênio (73 moles %), Oxigênio (10 moles %), Dióxido de carbono (9,5 moles %), Monóxido de carbono (4,2 moles %), Hidrogênio 1,0 mol %, Argônio (0,6 mol %) e Metano (0,6 mol %). Aproximadamente 1 % da fase gasosa é composta pelos sete principais constituintes e contém numerosos compostos (SILVA, 2004).

4.5 Cessação do Tabagismo

O tratamento para a cessação do tabagismo é livre, inclusive nos serviços públicos de saúde, parar de fumar requer mudanças no estilo de vida. O fumante precisa “querer” parar de fumar. Uma das estratégias eficazes para o combate ao tabagismo é o aconselhamento realizado por profissionais da área da saúde (CAVALCANTE, 2005). A interrupção do tabagismo pode ser feita de forma abrupta ou gradual, e cada modo tem custos e benefícios que devem ser levados em consideração. Ambos os casos exigem esclarecimentos do profissional de saúde e suporte no planejamento na estratégia adotada (CHAVES, 2006).

A maioria dos tabagistas possui o desejo de parar de fumar. Em um estudo desenvolvido nos Estados Unidos no Departamento da Saúde e serviços em humanos no ano de 2005, essa estimativa foi constatada em 70% dentre os participantes da pesquisa, além de dados revelando que 75% a 80% recaem nos primeiros seis meses e, após um ano, no máximo 3% a 5% se

mantém sem fumar. Dentre vários pontos, o aumento de peso, que frequentemente se segue à interrupção do tabagismo, é um dos argumentos que os fumantes apresentam para manter o hábito e nele recair. Terapia de reposição de nicotina aliadas a terapia comportamental de reeducação alimentar, com dieta de muito pouca caloria podem ajudar na cessação do tabagismo e no controle do peso (FOCCHI; BRAUN, 2005).

O apoio multidisciplinar contribui para as possibilidades de cessação do tabagismo por meio da complementação de vários componentes, tais como a introdução de fármacos que possibilitou as chances de obtenção do sucesso. Estudos apontam para a duplicação das possibilidades, embora existam vários interferentes como efeitos adversos, tendo os mais citados como alergias, utilização inadequada do fármaco, interrupção do tratamento com a intervenção de fumar, não seguir as orientações adequadas nas tomadas dos medicamentos (LIPPI; GODOY, 2003).

Existem vários métodos propostos para a cessação do tabagismo, tais como hipnose, acupuntura, aromaterapia, piteiras, e outros. Não existem, entretanto, evidências científicas suficientes para comprovar a eficácia desses métodos. Considerada como método seguro no tratamento da dependência da nicotina, a Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) no Brasil está disponível por via transdérmica, ou oral. As propriedades farmacocinéticas dos métodos de reposição de nicotina diferem entre si, porém nenhum libera nicotina para a circulação rapidamente como o cigarro (PRADO; RAMOS; VALLE, 2007).

A goma de mascar, o sistema transdérmico (adesivo, *patch*), inaladores, aerossóis, pastilhas sublinguais e comprimidos, são as seis alternativas que se enquadram atualmente na chamada terapia de reposição de nicotina (TRN). No Brasil, estão disponíveis apenas as gomas de nicotina (2 e 4 mg por unidade), que consiste em um complexo de resina e nicotina tamponado em potencial hidrogeniônico (pH) alcalino, para que haja aumento de sua absorção pela mucosa oral. Deve ser mascarada fortemente por 20 a 30 minutos para que se obtenha 90% de liberação da nicotina, e o seu pico de concentração é atingido em torno de 90 minutos. A biodisponibilidade da

nicotina, a partir de tablete de goma de mascar de 2 mg é de aproximadamente, 1 mg, e no de 4 mg por volta de 1,5 a 2 mg. Como tratamento isolado deve ser mascadas 10 a 15 unidades por dia. A goma presta-se também como medicação emergencial (SACKEY; RENNARD, 2008).

As intervenções farmacológicas podem ajudar os pacientes a parar de fumar, alguns fumantes manifestaram que o hábito de fumar contribui no alívio do estresse e a depressão. Os efeitos neuroquímicos da nicotina incluem a liberação de dopamina, noradrenalina e serotonina, semelhantes aos efeitos de alguns antidepressivos. O que foi observado que muitos pacientes que fizeram uso de cigarro por um longo período apresentam um severo quadro de depressão na tentativa de parar de fumar, complicando mais na cessação. (VOLKOW, 2006). A goma de nicotina, as placas transdérmicas de nicotina e o fármaco antidepressivo bupropiona são moderadamente úteis quando combinados a outras intervenções como grupos de apoio e encorajamento por parte do médico (BRUNTON, 2006).

O apoio medicamentoso na cessação do tabagismo tem vantagens pelos resultados obtidos com eficácia comprovada. A escolha deverá basear nos critérios clínicos e se são comprovadamente eficazes. A classificação segue medicamentos nicotínicos (terapia de reposição de nicotina) e não-nicotínicos (antidepressivos), antagonistas dos receptores nicotínicos. O objetivo da terapia de reposição de nicotina é o alívio dos sintomas de abstinência, permitindo uma concentração nos fatores comportamentais (NIAURA, 2008).

Foram introduzidos no Brasil diversos fármacos designados como antidepressivos de segunda e de terceira geração ou heterociclicos. Quatro dos agentes classificados como de “segunda geração”, estão disponíveis para uso clínico nos Estados Unidos tendo destaques os medicamentos: Amoxapina, Maprotilina, Trazodona e Bupropiona, Alguns fármacos apresentam baixa eficácia na cessação do tabagismo como: benzodiazepínicos, buspirona, dextroanfetamina, naloxona e mecamilamina (KATZUNG, 2005).

4.6 Programa Nacional de Controle do Tabagismo

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo foi criado no Brasil em 1989, sendo coordenado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), sendo o mesmo órgão responsável pela Política Nacional de Controle do Câncer. As ações do controle alcançaram resultados positivos, a partir de 1990, com declínio da prevalência do tabagismo, em que se observa uma queda de 32% no consumo anual per capita de cigarros entre 1989 e 2002. O Ministério da Saúde, através do INCA, coordena ações para reduzir a iniciação do tabagismo entre jovens, promover a cessação do tabagismo e reduzir a exposição à fumaça ambiental do tabaco. O objetivo principal é direcionado em um programa social e político que reduza a aceitação do fumante, elimine os estímulos para propagandas e promoções do consumo e acesso ao tratamento da dependência do tabaco (INCA, 2009).

A organização do Programa de Controle ao Tabagismo conta com parcerias das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, participação de voluntários, pesquisadores, 600 ativistas representantes da sociedade organizada, sendo direcionada para escolas, ambientes de trabalho e unidades de saúde de todo o Brasil. Devido à legislação brasileira ser considerada, as mais atuantes do mundo, representado um indicador ideal para o programa de combate ao tabaco, à propaganda de produtos de tabaco é proibida em revistas, sistemas de televisão, jornais, Internet, outdoors, sendo permitida apenas nos pontos internos de comercialização. Assim como desde 2003, ficou proibido o patrocínio de eventos esportivos ou culturais, exceto para eventos internacionais que tenham sede em outros países. (Ministério da Saúde, 2009).

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo adota como estratégias principais a mobilização e organização de ações multisetoriais a nível federal, em especial através de comissões nacionais, descentralização das intervenções e gerenciamento de uma rede de coordenadores estaduais e municipais para a multiplicação de ações em todo o país e desenvolvimento de

parcerias com a organização não governamentais (ONG's) (IGLESIAS, et.al., 2007).

As ações educativas desenvolvidas podem ser pontuais ou continuadas, que envolvem as campanhas de conscientização e a divulgação de informações pela mídia, integrando o Programa Comunidade Livre do Tabaco com datas comemorativas, o Dia Mundial sem Tabaco (31 de maio) e o Dia Nacional de Combate ao Fumo (29 de agosto). Outras ações envolvem o estímulo e apoio a eventos como congressos, seminários, feiras de saúde que levem informações atualizadas sobre o tema à comunidade. São utilizados três canais comunitários para desenvolvimento das ações informativas e educativas continuadas: Ambientes de trabalho, Unidades Escolares e Unidades de Saúde, devido à ampla conexão com a comunidade e membros formadores de opinião, como professores, alunos e profissionais de saúde (BRASIL, 2008).

O Programa Saber Saúde é desenvolvido nas escolas que trabalha com inserção no currículo escolar, abrangendo estratégias para a promoção de estilos de vida saudável, incluindo o tabagismo, com apoio de professores, alunos, e funcionários das escolas conscientizando a não aceitação social do fumante. O programa aborda os diferentes aspectos (saúde, ecologia, cidadania, histórico, econômico), contemplando vários períodos escolares. Sendo o principal objetivo a estimulação nas crianças e adolescentes uma consciência crítica e a necessidade de proteção a crianças e adultos dos efeitos deletérios do tabagismo passivo (MS, 2009).

Nas unidades de Saúde é desenvolvido o Programa Saúde e Coerência, que elabora e prepara os setores para oferecer apoio efetivo àqueles que procuram atendimentos da rotina para a cessação do hábito de fumar. Com este objetivo foi desenvolvido o Programa Unidades de Saúde Livres do Cigarro, que visa apoiar os profissionais fumantes a deixarem de fumar e inclui também a capacitação de profissionais de saúde para que possam apoiar a cessação de fumar dos funcionários da unidade e

posteriormente incorporarem a cessação de fumar na prática de atendimento a população (INCA, 2007).

As campanhas que estimulam aos fumantes a deixar o vício e ao mesmo tempo informam sobre as estratégias para tal, aliadas a progressiva implantação dos programas ambientes livres de tabaco em escolas, unidades de saúde e ambiente de trabalho, contribuíram para uma redução na aceitação social do tabagismo, criando uma crescente demanda para a cessação de fumar. Para atender este trabalho incorporou-se ao Programa Nacional de Combate ao Tabagismo, o Programa Cessação de Fumar, que envolve ações sistemáticas e específicas visando aumentar o acesso do fumante aos métodos eficazes para a cessação de fumar. Preparando profissionais na sua capacitação para atender na rotina usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), nos ambulatorios, nos centros de referência para atendimentos nos Serviços de discagem gratuita do Ministério da Saúde, Disque Pare de Fumar, e articulando-se com outros programas como o Programa de Saúde da Família (PSF) e Programa de Agentes Comunitários (PACs) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

O Programa Nacional de Controle do tabagismo é considerado forte e abrangente, e já implementou grande parte das recomendações da Organização Mundial de Saúde para controle do tabagismo no mundo. A significativa redução da prevalência do tabagismo no Brasil, observada desde o início do programa até 2006, da ordem de 50%, é um excelente indicio da eficiência das medidas adotadas até o momento. (IGLESIAS *et al.*,2007).

4.6.1 Sub-Programa Cessação do Tabagismo do Ministério da Saúde do Brasil

As portarias nº 1035/GM, de 31 de maio de 2004, regulamentada pela portaria SAS/MS/Nº 442 de 13 de agosto de 2004, tratam o tabagismo, com atenção básica e média complexidade da rede do Sistema Único de Saúde (SUS), e são realizados tratamentos financiados pelo Piso da Atenção

Básica (PAB). O tratamento foi oferecido gratuitamente em unidades de saúde credencializadas, especializadas, capacitação de profissionais do SUS, para ampliar o atendimento a fim de oferecer tratamento no combate ao fumo, sendo oferecidos materiais, medicamentos, porém o mesmo é muito irregular, com baixo nível de conscientização. Existem projetos como o programa de Agentes Comunitários de Saúde da Família, para controle do tabagismo em cada município (BRASIL, 2009).

4.6.2 Medidas de Controle do Tabagismo

O Ministério da Saúde desde 1989, através do Instituto Nacional do Câncer, coordena as ações do Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNTC), desenvolvidas em parceria com as secretarias estaduais e municipais de saúde, e vários setores da sociedade civil organizada. Com o objetivo de reduzir a prevalência de fumantes e a consequente morbi-mortalidade relacionada ao consumo de derivados do tabaco no Brasil, o programa tem investido em ações para reduzir a iniciação do tabagismo entre jovens, promover a cessação de fumar e reduzir a exposição à fumaça ambiental do tabaco. (INCA, 2007).

Em termos de legislação, no Brasil existem esforços que tentam barrar o avanço da epidemia tabágica. Contudo as leis já existentes deixam a desejar, são parciais e têm como agravante não serem fiscalizadas. Não existem penalidades exequíveis na prática que possam ser cumpridas, ficando ao sabor da vontade do cidadão em respeitar ou não estas leis. As atividades educativas para o controle do tabagismo têm que ser praticadas no cotidiano de todo profissional de saúde e educação. E nas escolas primárias e secundárias que o problema começa, já que a grande maioria dos fumantes (90%) inicia a sua carreira na adolescência, dos 12 anos aos 20 anos (TORRES, 2005).

4.7 Medicamento: Cloridrato de Bupropiona

Cloridrato de Bupropiona teve sua patente concedida no ano de 1974 por *Mehta*, sendo classificado como um fármaco antidepressivo atípico de

ação lenta. Foi inicialmente comercializado nos Estados Unidos no ano de 1989 para tratamento da depressão. Atualmente, além do fármaco ter esta indicação, também é ministrado no tratamento da dependência à nicotina e como adjuvante na terapia da cessação tabágica. O fármaco foi aprovado (nesta indicação) nos EUA pelo *Food and Drug Administration* (FDA), no ano de 1997, como a primeira terapia farmacológica não nicotínica no tratamento de fumantes nicotina - dependentes (GEORGE ; O'MALLEY, 2004).

4.7.1 Características Químicas

Tem o nome químico de cloridrato de (\pm) -1-(clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-propanona, a bupropiona, conhecida também como anfebutamona. Possui característica higroscópica, sendo susceptível a decomposição e estando disponível na forma de cloridrato. Possui peso molecular de 239,74 (bupropiona) e 276,2 (Cloridrato de Bupropiona). Seus registros no *Chemical Abstract Service* (CAS) constam como 34911-55-2 (bupropiona) e 31677-93-7 (Cloridrato de Bupropiona). O pKa das formulações é da ordem de 7,0 e 7,9 para a bupropiona e para sua forma de cloridrato, respectivamente (MERCK INDEX, 2001).

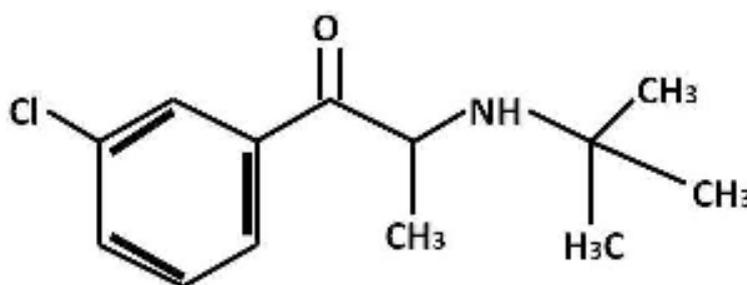


Figura 01: Representação da molécula de Bupropiona
Fonte: (USP 30, 2007)

4.7.2 Farmacocinética do Cloridrato de Bupropiona

Alguns antidepressivos de ação curta foram disponibilizados em preparações de liberação lenta, como é o caso da bupropiona, para possibilitar

a administração de menores doses e, principalmente, atenuar efeitos colaterais, tais como agitação e desconforto (GOODMAN; GILMAN, 2007).

Após a administração oral em indivíduos normais, em cerca de três horas são necessárias para que sejam atingidas as concentrações plasmáticas máximas. O alimento não afeta de modo significativo a absorção ou a concentração média do fármaco no plasma. O Cloridrato de Bupropiona tem na sua fase terminal uma meia-vida média de 21 horas, e em sua fase de distribuição uma meia-vida média de quatro horas. Aproximadamente 84% da bupropiona ligam-se as proteínas do plasma (KAROLKOVAS, 2009).

Este fármaco sofre biotransformação hepática extensa, por meio de reações de hidroxilação do grupo *tert*-butila e/ou redução do grupo carbonila, formando um total de três metabólitos ativos: hidroxibupropiona e os isômeros amino-álcool, *treo*-hidrobupropiona e *eritro*-hidrobupropiona. A formação de hidroxibupropiona é mediada pela isoenzima CYP2B6, do complexo enzimático P450. A oxidação da cadeia lateral da bupropiona forma um metabólito urinário principal, um conjugado glicínico do ácido metaclorobenzóico. (SILVA, 2006).

A dose terapêutica de 150 mg, por via oral, duas vezes por dia, mantém a concentração plasmática média de 136 mg/dl. A depuração total varia de 135 a 209 L/hora para duas doses únicas de 150 mg, sendo que, para doses de 150 mg de 12/12 horas, cerca de 160 L/hora podem ser considerados no processo de depuração total. As concentrações plasmáticas de estado estável, tanto da bupropiona como de seus metabólitos ativos, foram alcançadas após 8 dias de administração regular de 150 mg, duas vezes por dia, a voluntários normais (KIRCHENCHTEJN, 2005).

4.7.3 Farmacodinâmica do Cloridrato de Bupropiona

O mecanismo de ação do Cloridrato de Bupropiona como sendo um agente dissuasor do fumo, ainda é desconhecido, porém não tem relação com a nicotina ou outros dissuasores. *In vitro*, o fármaco aumenta as concentrações intersticiais de dopamina diminuindo a saciedade pelo fumo. Não inibe a

Monoamina oxidase (MAO), nem interfere com a nicotina ou fármacos relacionados (JORENBY, 2002).

A bupropiona é uma aminocetona um inibidor seletivo da recaptação de catecolaminas (norepinefrina e dopamina), com efeito mínimo na recaptação de indolaminas (serotonina) e sem inibir a monoaminoxidase (MAO). O mecanismo exato da ação de bupropiona, assim como o de muitos antidepressivos, é desconhecido. Presume-se que o mecanismo de ação do Cloridrato de Bupropiona seja mediado por mecanismos noradrenérgicos e/ou dopaminérgicos (GLAXOSMITHKLINE, 2008). O Cloridrato de Bupropiona como um antidepressivo da classe das fenilacetanonas e relacionada com as feniletilaminas pela sua ação no nucleus accubens e no lócus ceruleus haveria maior sensação de saciedade, e menores sintomas de abstinência (SEGENREICH, 2004).

Estudos in vitro indicaram que o Cloridrato de Bupropiona pode ser um inibidor não competitivo dos receptores acetilcolina-nicotina. Esta atividade anti-nicotínica pode contribuir para a sua eficácia no tratamento da dependência da nicotina (JOHNSTON, *et al.*, 2002). A bupropiona é comercializada na forma de mistura racêmica. As atividades farmacológicas e farmacocinéticas dos enantiômeros individuais ainda não foram estudadas (GLAXOSMITHKLINE, 2008).

O Cloridrato de Bupropiona tem pouca afinidade pelo sistema serotoninérgico, também não interage com os receptores histaminicos e colinérgicos, levando a uma maior tolerabilidade (MORENO *et al.*, 1999). A farmacodinâmica da nicotina não difere nos idosos saudáveis, dos pacientes mais jovens. Exceto pela maior possibilidade de co-morbidades e maiores riscos de interações medicamentosas (HALTY, 2004).

4.7.4 Posologia

O Cloridrato de Bupropiona é indicado para adultos que consomem 15 cigarros ou mais por dia e principalmente para fumantes com depressão. É

administrada aos pacientes uma semana antes da cessação do tabaco (MARQUES *et. al.*, 2001). A dose inicial é de 150 mg por dia durante 3 dias, seguida de dose plena de 300 mg por dia em duas tomadas por via oral, com intervalo mínimo de 8 horas, sendo que a dose não deve ser tomada após 19 horas, pois facilita o aparecimento de insônia. Por tratar de uma medicação bem tolerada, é fácil de utilizar e não requer ajustes de dose para cada paciente. Recomenda-se que os pacientes devam ser tratados com bupropiona durante até 12 semanas. Deve-se marcar data para suspender o fumo durante as duas primeiras semanas (usualmente na segunda semana de tratamento). Se até a sétima semana não houver progresso no abandono do fumo o Cloridrato de Bupropiona deverá ser suspenso (VALLE; OLIVEIRA; OGA, 2007).

4.7.5 Tratamento de Manutenção - Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais comuns encontrados são: tontura, cefaléia, insônia, agitação, ansiedade, confusão, tremores, exacerbação de depressão, mania, sonolência, visão borrada, zumbidos, dor abdominal, constipação, náuseas, xerostomia, alterações de condução cardíaca, infarto do miocárdio, taquiarritmia, hipertensão, ou hipotensão, prurido, *rash* cutâneo, urticária, sudorese, síndrome de Stevens-Johnson, fogachos, disfunção sexual, alteração da menstruação, artralguas, mialgias, parestesias e tosse. (Ministério da Saúde, 2009). A semelhança de outros antidepressivos há pequeno risco de provocar convulsões. Portanto, está contra indicada em pacientes com epilepsia, doenças do sistema nervoso central, anorexia ou bulimia e sob o uso de drogas que baixem o limiar para convulsões. Além destas outras situações de risco devem ser verificadas antes do início da Bupropiona (BULA BUP, 2008).

O Cloridrato de Bupropiona não deve ser empregado em casos de crises convulsivas, pacientes com história de suspensão abrupta de álcool ou sedativos, incluindo benzodiazepínicos, bulimia ou anorexia, transtorno bipolar, hipersensibilidade a compostos com bupropiona, uso de Inibidores da

Monoaminoxidase (IMAO) nos últimos 14 dias e pacientes em uso de outras formas de bupropiona (MARQUES, 2001).

4.7.6 Interações Farmacológicas

Os antidepressivos estão associados a várias interações farmacológicas clinicamente significativas (GOODMAN e GILMAN, 2007). Em consequência ao intenso metabolismo hepático em nível do citocromo P-450, o fenobarbital, a carbamazepina, a fenitoína, nevirapina, lopinavir, rifampicina e outros anticonvulsivantes podem ter sua eficácia diminuída (MONTEZEUMA, 2001).

A bupropiona tem seus níveis séricos aumentados com ritonavir, levodopa, inibidores da MAO e cimetidina. Há uma diminuição considerável do limiar para desencadeamento de crise convulsiva por corticosteróides, antipsicóticos, teofilina, testosterona e álcool. Um aumento da cardiotoxicidade com droperidol, há alteração de efeito de varfarina, há um aumento da hepatotoxicidade se associada com carbizol, potencializa o efeito da desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, metoprolol, nortriptilina, paroxetina, propafenona, risperidona, sertralina e teofililina. Há aumento do risco de síndrome serotoninérgica (hipertermia, hiperreflexia, mioclonia, alteração do estado mental em associação com linezolida). Existem aumentos de alucinações quando associada ao zolpidem e riscos de urgência hipertensiva quando associada ao adesivo de nicotina (KIMBLE, *et al.*, 2005).

4.7.7 Aspectos Farmacêuticos

Além das características aparentes dos comprimidos, eles devem satisfazer outras especificações físicas e padrões de qualidade. Estes incluem critérios quanto ao peso, variações do peso, uniformidade de conteúdo, espessura, dureza, tempo de desintegração e velocidade de dissolução. Estes fatores devem ser controlados durante a produção (controles em processo) e

verificados após a produção de cada lote, para assegurar que os padrões de cada lote, do produto sejam atendidos (LOYD, *et al*, 2007).

4.8 Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica

As Boas Práticas de Fabricação (BPF), tradução do termo original GMP (Good Manufacturing Practices), constitui-se em “conjunto de normas obrigatórias que estabelece e padroniza procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja incumbência é zelar pelo bem estar da comunidade (PEREIRA, 2004).

Segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT/NBR ISO8402 (1994), o termo qualidade é definido como a “totalidade das características de uma entidade que lhe confere a capacidade de satisfazer as necessidades explícitas e implícitas”, e para obtenção da qualidade satisfatória há o desenvolvimento de fases do ciclo da qualidade como um todo, que são: qualidade devido ao projeto do produto, a qualidade devido à conformidade e a qualidade devido à assistência ao produto durante o tempo que o mesmo estiver nas margens de manipulação e estocagem.

A necessidade de implantação das Boas Práticas de Fabricação aconteceu por causas de vários incidentes ocorridos nos Estados Unidos e na Europa entre as décadas de 1900 e 1940, em que na verdade centenas de pessoas morreram, fazendo com que a Organização Mundial da Saúde (OMS), providenciasse o primeiro documento oficial sobre BPF, onde o mesmo foi aprovado em 1968, e repassado para os países membros da organização. No ano de 1969 foi oficializado pela OMS, onde teve representatividade grupos de especialistas internacionais (IMMEL, 2001).

De acordo com a portaria nº 16, de 6 de março de 1995, passou a ter vigor no Brasil as BPF tendo a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), do

Ministério da Saúde, determinado que todos os estabelecimentos que produzem medicamentos, o cumprimento das diretrizes. O Ministério da Saúde criou em 19 de abril de 1999 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com um modelo de trabalho baseado nas experiências européias e americanas. Após adaptação às várias revisões e atualizações das normas e inspeções vigentes, em 13 de julho de 2001, foi publicada a resolução – RDC 134, determinando que todos os fabricantes de medicamentos, deveriam cumprir as diretrizes estabelecidas pelo regulamento técnico (BRASIL, 2008).

Considerando a necessidade de atualizar o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de medicamentos, incluem-se: gerenciamento da qualidade na fabricação de medicamentos, boas práticas na produção, controle de qualidade, sanitização, higiene, validação, reclamações, recolhimentos de produtos, contrato de fabricação e ou análise, auto-inspeção e auditoria da qualidade, pessoal, instalações, equipamentos, materiais, documentação, boas práticas de produção, boas práticas de controle de qualidade, produtos estéreis, produtos biológicos, validação dos processos de fabricação. Institui e aprova a classificação e critérios de avaliação de itens constantes do Roteiro de inspeção para Empresas Fabricantes de Medicamentos (PRISTA, 2006).

4.8.1 Implantação do Controle de Qualidade

A implantação do Controle de Qualidade Total (CQT) é necessária com a implantação da garantia da qualidade, um sistema que engloba a estrutura organizacional, os procedimentos, os processos e os recursos, e ações sistemáticas precisas para assegurar a confiança necessária de cada produto ou medicamento acabado, e que satisfaça as exigências quanto à qualidade (SANTORO, 1988).

A dinâmica das Boas Práticas de Fabricação e Controle dentro da indústria farmacêutica tende a incorporar conceitos de otimização de processos, redução de perdas e gestão ambiental plena, além das já

consagradas práticas de monitoramento específicas para a produção de medicamentos (ALENCAR; PINTO; ROLIM, 2005).

A principal finalidade do controle de qualidade é a conscientização da necessidade de manter as características físicas dos medicamentos com os padrões de industrialização, sabendo das interferências que podem ocorrer como: umidade, temperatura, luz, calor, radiações e químicas com doseamento do princípio ativo. Os problemas gerados também podem ser de natureza mecânica, como vibrações, quedas súbitas, inversão, choques e deformações. Responsabilidades profissionais, sociais e legais que implicam que os fabricantes de produtos farmacêuticos garantam a qualidade do produto são enormes. Só se consegue atingir adequada garantia de qualidade do produto, através de processos bem organizados, conduzidos por pessoal competente e realizados cuidadosamente e também através do controle da forma farmacêutica antes, durante e após a sua produção (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

4.8.2 Normas de Qualidade e Boas Práticas de Fabricação

O setor farmacêutico é regulado por leis próprias, e no que diz respeito a padrões de qualidade, apresenta exigências bastante rígidas, já que seus produtos e práticas afetam a segurança do consumidor. O conjunto de normas obrigatórias, descritas pelas Boas Práticas de Fabricação (BPF) para medicamentos e produtos afins, surgiu nos EUA, em 1902, e serviram de base para as normas adotadas por quase todos os países. Em 1948, a Organização Mundial da Saúde (OMS), vinculada a Organização das Nações Unidas (ONU), criou um conjunto de normas para boas práticas de fabricação, que é adotada pelo Mercado Comum do Sul (MERCOSUL) (MORETO, 2002)

As normas foram revisadas com base nas normas da série ISO 9.000, tornando-se ainda mais abrangentes no que diz respeito à garantia da qualidade. As normas da série International Organization for Standardization (ISO) complementam as obrigatórias das BPFs de modo que sua certificação

dá ao fabricante posição de status. De acordo com as novas intenções da ANVISA que pretende atualizar a RDC 210 as BPF de medicamentos garantem a qualidade dos produtos fabricados, de acordo com o uso pretendido e requerido pelo registro. O cumprimento dos requisitos garante a obtenção de produtos confiáveis, seguros e eficazes, além de diminuir os riscos que não podem ser detectados nos medicamentos prontos, através de estudos e testes. (BRASIL, 2009).

4.8.3 Edifícios, Instalações e Fluxo de Materiais

Nas indústrias farmacêuticas as construções dos edifícios, devem cumprir as normas e exigências dos órgãos sanitários, sendo que a construção deve ser acompanhada por técnicos especializados, conhecedor de cada setor, estar amparado dentro das resoluções para manipulações dos medicamentos, as condições de sanitização, recursos que evitam as poluições, principalmente no tratamento dos descartes. O fluxo de materiais e insumos durante a fase de manipulação, envase e embalagem deve ser acompanhado de documentação pertinente que especifique qualitativamente e quantitativamente cada item envolvido em determinado produto. Igualmente, o fluxo de amostras deve ser considerado em função da etapa e ensaio analítico a que devem ser submetidos os produtos (PINTO, *et al.*, 2003).

4.8.4 Validação dos Processos Analíticos

Segundo Leite (1998): “Não ter validação é ter apenas um número, não um resultado”, frase que expressa de forma precisa a importância da validação de um método analítico. Igualmente, muitos outros processos para serem validados dependem da confiabilidade dos resultados analíticos. Logo, a importância da validação de métodos analíticos para a garantia e controle de qualidade é incontestável (GIL, 2007).

A validação de processo do qual resulta o produto final constitui um instrumento primordial e imprescindível. Conforme RDC n° 210, 04 de agosto

de 2003, validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados. Os estudos de validação representam parte essencial das Boas Práticas de fabricação e controle e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e sofrer revalidações periódicas para que seja assegurado que os itens validados permaneçam capazes de atingir os resultados planejados (BRASIL, 2003).

4.8.5 Transportadores de Medicamentos

Segundo a RDC 59 de 25 de novembro de 2009, que implanta o Sistema Nacional de Controle de medicamentos que trata da segurança e rastreabilidade do medicamento, utilizando tecnologia para garantir o monitoramento dos medicamentos comercializados no Brasil, através do datamatrix, um código de barras bidimensional, com tecnologia de captura e transmissão eletrônica, que permitira identificar o caminho percorrido desde a produção, armazenamento, dispensação, importação, as fontes de desvio de qualidade e ainda reduzir os custos logísticos dos fabricantes (BRASIL, 2009).

4.9 Ensaio físico de qualidade: testes qualitativos oficiais para formas sólidas: comprimidos

4.9.1 Peso médio

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz, sendo que para os primeiros comprimidos produzidos, o volume do granulado ou do pó na matriz é controlado, a fim de que todos possuam conteúdo e peso ideais.

4.9.2 Friabilidade

A friabilidade permite determinar a tendência à erosão mecânica, após ele rolar e sofrer quedas dentro de um tambor. A resistência à perda de peso

reflete a habilidade do comprimido para resistir ao atrito durante o manuseio, acondicionamento e transporte (GIL, 2007).

4.9.3 Dureza

O teste de dureza constitui elemento útil na avaliação da qualidade integral dos comprimidos, visa especificamente, a demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura, pressão radial, provocada por atritos, durante os processos de revestimentos, embalagem, transporte, armazenagem, utilização pelo paciente (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente ligada a sua porosidade. A máquina de comprimir exerce uma força de compressão que varia de 3.000 a 40.000 libras (cerca de 1.400 a 18.000 kg) na produção de comprimidos. Quanto maior a força de compressão aplicada, mais duro é o comprimido, embora as características dos grânulos também comprometam a dureza (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

A Compressão Direta (CD) é o processo ideal para a produção em escala industrial, de medicamentos. É adequada para aquelas substâncias que possuem fluxo livre, propriedades de coesão e que possibilitam ser compactadas diretamente, sem necessidade de granulação úmida ou seca (PRISTA, 2006).

O teste de dureza consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que forneça uma medida diametralmente, com capacidade de esmagá-lo. A força é medida em Newton (N). Para o teste de comprimidos, o mínimo aceitável é de 30 N o que corresponde a 3 Kgf (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

4.9.4 Desintegração

A desintegração determina se um comprimido se desintegra dentro do limite especificado na monografia de acordo com cada forma farmacêutica, onde um número exato amostras são submetidas às condições experimentais. Para fins de um resultado satisfatório, nenhum resíduo deve permanecer na

tela metálica do aparelho de desintegração (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

A desintegração do comprimido proporciona o aumento da área de superfície das partículas dos fármacos, para que este exerça sua eficácia e atividade terapêutica. Todos os comprimidos devem passar pelo teste de desintegração, que é realizado *in vitro* usando o aparelho desintegrador, neste teste, a desintegração completa é definida como sendo qualquer resíduo da unidade de dosagem, com exceção dos fragmentos do material de revestimento insolúvel, não tendo um núcleo palpável (ANSEL; POPOVICH, 2000).

Os ensaios da desintegração dos comprimidos estão diretamente relacionados com os processos de dissolução, absorção e, portanto a biodisponibilidade do fármaco (GIL, 2007). A desintegração permite determinar o tempo necessário para que o comprimido se desintegre nas condições de teste (USP, 30).

4.9.5 Dissolução

São ensaios oficiais de equivalência aplicados a estudos de cinética de dissolução *in vitro* servem como parâmetro de biodisponibilidade para comprimidos. Em que se baseia na avaliação do teor de princípio ativo liberado pela forma farmacêutica em intervalos de tempos determinados, fornecendo uma relação entre o teor dissolvido por unidade de tempo (MARCOLONGO, 2003).

A velocidade de dissolução é função direta dos excipientes utilizados na formulação dos comprimidos, das formas cristalinas ou amorfas, que se diferem não só pelo aspecto, como do seu ponto de fusão, densidade e coeficiente de solubilidade. Os ensaios de dissolução determinam a porcentagem da quantidade do princípio ativo declarado no rótulo do produto liberado no meio da dissolução dentro de um período e tempo especificado. Os estudos de dissolução *in vitro* constituem um dos elementos essenciais, para

avaliar e garantir as propriedades biofarmacotécnicas das formulações (FDA, 1997, BRASIL, 2004 *apud* MENEGOLA, J., 2007).

4.9.6 Análises quantitativas: volumetria em meio não aquoso

São ensaios que se baseiam em quantificar o teor de substância ativa em medicamentos. Os fármacos de caráter básicos são titulados em meio aquoso (neutro), a capacidade acceptora de próton da água é suficiente para competir com o princípio ativo pelo titulante ácido. O teste se baseia no conceito ácido-básico de Bronsted-Lowry em que ácido tem a capacidade de doar prótons e base é aquela que tem a capacidade de receber prótons (Farmacopéia Brasileira, 1988).

4.10 Influência da temperatura nos medicamentos

A estabilidade dos medicamentos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz, outros fatores ligados ao produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição. O armazenamento, distribuição podem levar a degradação física e química, resultando em atividade reduzida ou formação de produtos de degradação tóxicos. A degradação tende ocorrer em condições tropicais de altas temperaturas e umidades, por causa da interação química entre princípio ativo e excipientes. Sendo que a degradação química pode acarretar problemas na estabilidade física e microbiológica (Brasil, 2009).

A exposição dos medicamentos a temperaturas elevadas pode alterar as suas propriedades, o que requer condições particulares de armazenamento e conservação. A instabilização química sofrida pelo fármaco reflete-se com a diminuição do teor de sua substância ativa, comprometendo o seu efeito terapêutico, manifestações de efeitos adversos provocados pela presença dos subprodutos na fórmula farmacêutica (USP, 30).

Nas embalagens e bulas dos medicamentos possuem orientações na conservação que necessita cada formulação, uma vez que não mantidos nas

condições adequadas de temperaturas especificadas, as formas farmacêuticas sofrem consequências na formulação podendo perder ou diminuir sua eficácia, com degradação física ou química pelas condições de armazenagem forçada a altas temperaturas (BRASIL, 2009).

Dentre os fatores extrínsecos que favorecem ao desequilíbrio da estabilidade nos medicamentos, a temperatura elevada, acelera reações físicas e químicas ocasionando alterações nas atividades dos componentes da formulação, viscosidade, aspecto, cor, odor do produto dentre outras mudanças decorrentes em função da alta temperatura a não conformidade do processo de fabricação, armazenamento ou transporte do produto (MORETO, 2002).

De acordo com a Resolução nº 1, de 29 de julho de 2005, que orienta na realização do teste de estabilidade para obtenção de informações dos produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade, condições de armazenamento, uma vez que os medicamentos dependem de fatores ambientais como temperatura e umidade e outros relacionados ao próprio medicamento como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos.

5 METODOLOGIA PARA OS ENSAIOS LABORATORIAIS

5.1 Material

5.1.1 Produtos Farmacêuticos e Substância Química de Referência – SQR

O padrão de referência foi realizado a partir da matéria prima adquirida em uma farmácia magistral na cidade de Imperatriz, MA.

Foram avaliados 12 lotes dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona adquiridos em farmácias comerciais na cidade de Imperatriz, MA.

5.1.2 Reagentes e Solventes

Todos os reagentes utilizados apresentavam grau de pureza:

Ácido Acético Glacial (Synth)

Ácido Clorídrico PA (Synth)

Ácido Perclórico (Synth)

Anidrido Acético Glacial (Synth)

Naftol-1(alfa) benzeína P.A (VETEC)

Água destilada

5.1.3 Equipamentos

Aparelho de desintegrador marca NOVA ÉTICA modelo 301/AC (Fabricante Nova Ética Indústria, Comércio e Serviços Ltda, Vargem Grande Paulista-SP).

Aparelho de dissolução marca NOVA ÉTICA modelo 299 (Fabricante Nova Ética Indústria, Comércio e Serviços Ltda, Vargem Grande Paulista-SP).

Aparelho Durômetro para teste de dureza da marca NOVA ÉTICA modelo 298 (Fabricante Nova Ética Indústria, Comércio e Serviços Ltda, Vargem Grande Paulista-SP).

Aparelho friabilômetro para teste de friabilidade NOVA ÉTICA modelo 300.1 (Fabricante Nova Ética Indústria, Comércio e Serviços Ltda, Vargem Grande Paulista-SP).

Balança analítica fabricante SHIMADZU modelo AY220 (Fabricante Shimadzu Corporation, Kyoto Japan).

Espectrofotômetro UV/Vis, Fabricante Femto modelo *plus* 700 (Fabricante FEMTO Indústria e Comércio de Instrumentos São Paulo-SP).

5.1.4 Programas Estatísticos

Para o desenvolvimento da carta controle X e R, após a obtenção dos valores de pesagem, segundo a Farmacopéia Brasileira, que é o Código Oficial Farmacêutico do País, onde se estabelecem os requisitos de qualidade que os medicamentos produzidos no Brasil devem obrigatoriamente obedecer, esses valores são calculadas a partir da média de cada amostra e a respectiva amplitude relativa, e para a confecção dos gráficos, seja do peso médio, como dos demais testes utilizou-se o software MINITAB® versão 15.

A utilização de gráficos de Controle Estatístico do Processo (CEP) é uma das mais poderosas metodologias desenvolvidas, visando auxiliar no

controle eficaz da qualidade, utilizada com sucesso no monitoramento do desempenho de diferentes processos industriais. Através dos gráficos de controle, podem-se detectar desvios de parâmetros representativos do processo.

Abaixo se encontra a expressão matemática utilizada para a confecção do gráfico de controle $\bar{X} - R$, também conhecido como carta \bar{X} .

$$\text{LSC} = \bar{X} + A_2R \quad (1)$$

$$\text{Linha central} = \bar{X}$$

$$\text{LIC} = \bar{X} - A_2R \quad (2)$$

LSC: Limite Superior de Controle

\bar{X} : Média da variável

LIC : Limite inferior de controle

A_2 : Constante para a média, dependente do tamanho da amostra

R : Amplitude das médias das variáveis

A Fórmula para a elaboração do gráfico para as amplitudes ou carta R, estão relacionadas abaixo:

$$\text{LSC} = \bar{X} + D_4R \quad (3)$$

$$\text{Linha central} = \bar{X}$$

$$\text{LIC} = \bar{X} - D_3R \quad (4)$$

LSC : Limite Superior de Controle.

\bar{X} : Média da variável.

LIC : Limite Inferior de Controle.

D_3 : Constante para a variável limite inferior.

D_4 : Constante para variável limite superior.

O uso adequado dos gráficos de controle exige que periodicamente sejam calculadas novas médias e novos limites de controle. Alguns analistas sugerem que se façam pelo menos uma revisão por mês, outros sugerem revisão semanal, mesmo que o processo esteja sobre controle, logo o objetivo dos gráficos de controle é averiguar quando algum ponto esta fora dos limites, para possível rastreamento das falhas do processo de análise ou produção (VIEIRA, 1999).

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Teste de qualidade para Cloridrato de Bupropiona

A análise qualitativa compreende um conjunto de normas selecionadas associadas a métodos de análise, que são usadas para avaliar a integridade dos produtos acabados e das matérias primas.

Foram coletadas amostras do medicamento, que contém o Cloridrato de Bupropiona como princípio ativo, cujo teor que consta na embalagem de 150 mg, adquiridos na cidade de Imperatriz, no Estado do Maranhão, no período de Fevereiro a Dezembro de 2009.

Os testes foram realizados conforme os compêndios oficiais, Farmacopéia Brasileira (1988) e Farmacopéia Americana 30 (2007). A metodologia empregada com parâmetros físicos e químicos, para avaliar se os comprimidos estão de conformidade com especificações estabelecidas pelo fabricante, ou se sofreram alterações devido ao processo de transporte, estocagem, umidade, temperatura e armazenamento. As análises realizadas tiveram como parâmetros às seguintes variáveis físicas: temperatura do local onde estavam armazenados os comprimidos, os aspectos visuais, peso, tempo de desintegração, dissolução, dureza e friabilidade dos comprimidos Cloridrato de Bupropiona.

5.2.2 Aspectos visuais

Os comprimidos foram examinados a olho nu, para a descrição das características relacionadas à uniformidade da coloração, presença de trincas à forma, superfície, cor, odor e condições da embalagem.

5.2.3 Determinação de peso

A determinação de peso foi realizada conforme critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988). O peso médio consiste de atribuir dados para amostras, peso individual (P), desvios (S) e $(P-PM)^2$. Somar valores individuais e dividir pelo número de amostras (n) e obter o Peso Médio (PM) assim é possível obter grau de uniformidade pelo desvio ou pela diferença de peso individual de cada amostra ou unidade pelo peso médio e calcular o desvio padrão S.

Foram pesados separadamente 20 comprimidos de cada lote, e determinados o peso médio e os desvios individuais em relação ao peso médio. Na tabela 3, estão compilados os pesos médios, mas nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Tabela 02 – Limites e formas farmacêuticas para variação de peso médio

FORMA FARMACÊUTICA	FAIXA DE PESO MÉDIO OU VALOR NOMINAL	LIMITES DE VARIAÇÃO
COMPRIMIDOS EM GERAL E PASTILHAS	Até 80 mg	± 10,0%
	Entre 80 e 250 mg	± 7,5%
	Acima de 250 mg	± 5,0%
COMPRIMIDOS E DRÁGEAS REVESTIDOS	Entre 150 e 300 mg	± 7,5%
	Acima de 300 mg	± 5,0%

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV (1988).

A monografia de um medicamento disponível na Farmacopéia determina os limites aceitáveis para os vários padrões de qualidade em que a formulação deve apresentar para ser aprovada, obedecendo aos critérios que nela consta, para que se tenha a máxima garantia possível de que será produzido um produto eficaz (WANCZINSKI, *et al.*, 2002).

Foi determinado o peso individual dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona, pesados em uma balança analítica, de marca SHIMADZU, modelo AY220, calculando-se, o peso médio pela expressão aritmética abaixo:

$$P_m = \frac{\sum_{i=1} P_i}{n} \quad (5)$$

Onde n, representa o nº. de comprimidos pesados

P_i, peso individual de cada comprimido do lote analisado

Os códigos farmacêuticos estabelecem os limites de variação aceitáveis em função da forma farmacêutica, do peso médio encontrado ou do valor nominal declarado. Os limites de variação tolerados diminuem à medida que o peso médio ou valor nominal aumenta.

Para realizar o cálculo do limite de variação tolerável utiliza-se a equação 6:

$$Y = \frac{\bar{X} \cdot 5\%}{100} \quad (6)$$

Y = Variabilidade do peso

\bar{X} = Média dos pesos individuais

Os critérios de rejeição segundo a Farmacopéia Brasileira IV para comprimidos e drágeas revestidos, afirma que o comprimido é rejeitado se duas unidades estiverem fora do percentual de desvio permitido, ou acima dos percentuais permitidos.

5.2.4 Determinação da Friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado conforme critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988). Foram utilizados 20 comprimidos de cada lote, previamente pesados, que foram, em seguida, submetidos à ação do friabilômetro, e retirados depois de efetuadas 100 rotações por minutos em um período de 5 minutos.

Após remoção de qualquer resíduo de poeira dos comprimidos, estes foram novamente pesados. O resultado do teste deve estar de acordo com os critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988), que determina que a diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos, que representa a friabilidade em função da percentagem de pó perdido, deve ser inferior a 1,5 % do seu peso, ou à percentagem estabelecida na monografia, quando submetidos ao teste descrito.

Foram utilizadas as seguintes, expressões matemáticas para a avaliação da análise com o friabilômetro:

$$PM_i - PM_f = Fr \quad (7)$$

$$X\% = \frac{Fr \times 100}{PM_i} \quad (8)$$

PM_i

PM_i = Peso médio inicial

PM_f = Peso médio final

Fr = Friabilidade

$X\%$ = Porcentagem de pó perdido

5.2.5 Determinação da dureza

Foram utilizados 10 comprimidos de cada fornecedor para o teste de dureza. Estes foram submetidos à ação do aparelho que mede a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo, em Newton (N), seguindo os critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988), que preconiza 30 N (aproximadamente 3 Kgf) como mínimo aceitável. O resultado é expresso em Kgf.

A determinação da dureza dos comprimidos, em análise, foi realizada em durômetro da marca Nova Ética®, e modelo 298, o qual mede o grau de força necessária para quebrá-los.

5.2.6 Desintegração

Para análises foram utilizadas seis comprimidos de cada lote do Cloridrato de Bupropiona. Os critérios de rejeição segundo a Farmacopéia Brasileira (1998), são comprimidos que não desintegram em no máximo 45 minutos. Para comprimidos que apresentam revestimento entérico é também avaliado, com a diferença que os comprimidos são testados em fluídos gástricos simulando por uma hora, período no qual não devem ser verificados sinais de desintegração, quebra ou amolecimento. Sendo então imersos em fluidos intestinais simulado durante o tempo estabelecido na monografia, período no qual devem se desintegrar completamente para ser aprovados (MARCOLONGO, 2003)

Nos testes foram utilizados 6 comprimidos para cada ensaio no aparelho desintegrador de marca Nova Ética®, Modelo 301/AC. Constituído de banho termostático, dispositivo para imersões intermitentes e contínuas, cestas com seis tubos transparentes vazados, o disco acrílico, cujos ensaios realizados de acordo com os meios eleitos estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988).

Utilizando o aparelho desintegrador, foram utilizados os meios nas seguintes condições:

Meio: Água, tempo 45 minutos, Temperatura: 37 °C ±1 °C

Meio: HCl 0,1 M, tempo: 60 minutos, Temperatura: 37 °C ±1 °C

Meio: Tampão fosfato pH 6.8, Tempo: 45 minutos, Temperatura: 37 °C ±1 °C

5.2.7 Dissolução e Processo de Identificação por Espectrofotometria no Ultravioleta

5.2.7.1 Curva Padrão da Substância Química de Referência - SQR

A amostra padrão foi preparada pesando-se 150 mg de Cloridrato de Bupropiona, exatamente pesados e transferidos para um balão volumétrico 900 ml, retirados alíquota de 50 ml. O volume foi completado com meio de dissolução e homogeneizado. Posteriormente 1,0 ml desta solução foi transferidos para um balão volumétrico de 10 ml, e o volume foi completado com solução de HCl 0,1 N e homogeneizado. A concentração final obtida foi 17 µg/ml.

As diluições empregadas na construção desta curva de calibração, para a matéria prima Cloridrato de Bupropiona, foram de 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,8 e 1 ml da solução de 17 µg/ml diluindo-as para um volume de 10 ml com HCl 0,1N. As análises espectrofotométricas foram realizadas em triplicata, no comprimento de onda de 252 nm.

5.2.7.2 Dissolução do Produto Acabado

Os procedimentos para a dissolução dos comprimidos foram utilizados conforme a Farmacopéia Americana (USP 30, 2007). Foram utilizados 900 ml de água para o meio de dissolução, a uma temperatura de 37°C, empregando o dissolutor de fabricante Nova Ética, no tempo de 45 minutos, a 50 rpm, fazendo uso do aparato 2, pás. Conforme a USP 30, o procedimento para a determinação da quantidade de cloridrato presente, no meio, segue a seguinte metodologia: sob agitação: são retirados alíquotas de

cada cuba, coletado entre a haste e parede, sendo em seguida este volume filtrado em papel filtro, aproximadamente 20,0 ml, onde foram retiradas alíquotas de 5 ml, transferidas para um balão volumétrico e completado o volume para 10 ml. As amostras foram lidas no espectrofotômetro UV visível de fabricante FEMTO, no comprimento de onda de 252 nm.

A metodologia de determinação do tempo de dissolução dos comprimidos realizou-se com base na aparelhagem, procedimentos e critérios de aceitação descritos na Farmacopéia Americana (USP 30, 2007). Utilizou-se dissolutor do fabricante NOVA ÉTICA, modelo 299.

Os ensaios foram realizados nos comprimidos revestidos do Cloridrato de Bupropiona, no Laboratório de Controle de Qualidade, utilizando equipamentos calibrados, da Farmácia Escola, da Faculdade de Imperatriz, Maranhão.

5.3 DOSEAMENTO DAS AMOSTRAS

5.3.1 Volumetria em Meio Não Aquoso do Padrão

O teste quantitativo foi realizado segundo a Farmacopéia Brasileira (v.3.4.5.), onde se pesou 150 mg de cada amostra, adicionados 30 ml de Ácido Acético Glacial PA e 5 ml de Anidrido Acético Glacial. O Ácido Perclórico 0,1 M foi utilizado como titulante. A determinação do ponto de equivalência foi realizada por meio da detecção visual do ponto final, utilizando 7 gotas da solução indicadora de p-naftobenzeína. O ponto final da titulação foi determinado quando a solução indicadora passava da coloração laranja para a coloração verde. Cada ml de Ácido Perclórico 0,1M corresponde a 27,62 mg de $C_{13}H_{18}ClNO.HCl$.

Foi utilizada a fórmula (9) para a quantificação do teor:

$$\% = \frac{100(n - n') \text{ mEq}}{p} \quad (9)$$

em que :

p = tomada de ensaio em g

n = mililitros de Ácido Perclórico gasto com amostra

n' = mililitros de Ácido Perclórico gasto com o branco

mEq = miliequivalente da amostra

5.4 TEMPERATURA

A temperatura foi verificada nas farmácias e locais onde os comprimidos do Cloridrato de Bupropiona foram adquiridos, utilizando um termômetro digital (marca Sper Scientific fabricante RUCKEN Instrumentação e automação Industrial Ltda, São Paulo-SP), com monitor para temperatura e umidade na escala em graus Celsius.

6 RESULTADO E DISCUSSÃO

6.1 ANÁLISE QUALITATIVA

Testes realizados: peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, e dissolução.

6.1.1 Peso Médio

Os valores experimentais obtidos em relação ao peso médio estão relacionados na tabela 03:

Tabela 03: Peso médio e desvio padrão dos comprimidos nos 12 lotes de Cloridrato de Bupropiona

Amostras	Lotes	Peso médio* (mg)	Desvio padrão	CV(%)**
1	Referência	418	4,6	1
2	Similar 1	418	3,9	1
3	Similar 2	416	7,8	2
4	Similar 3	416	6,6	1
5	Similar 4	417	12	3
6	Similar 5	413	5,3	1
7	Similar 6	416	3,4	1
8	Similar 7	416	3,9	1
9	Similar 8	416	3,4	1
10	Similar 9	419	8,8	2
11	Similar 10	413	3,8	1
12	Similar 11	416	4,4	1

*para 20 unidades pesadas

**CV: Coeficiente de Variação

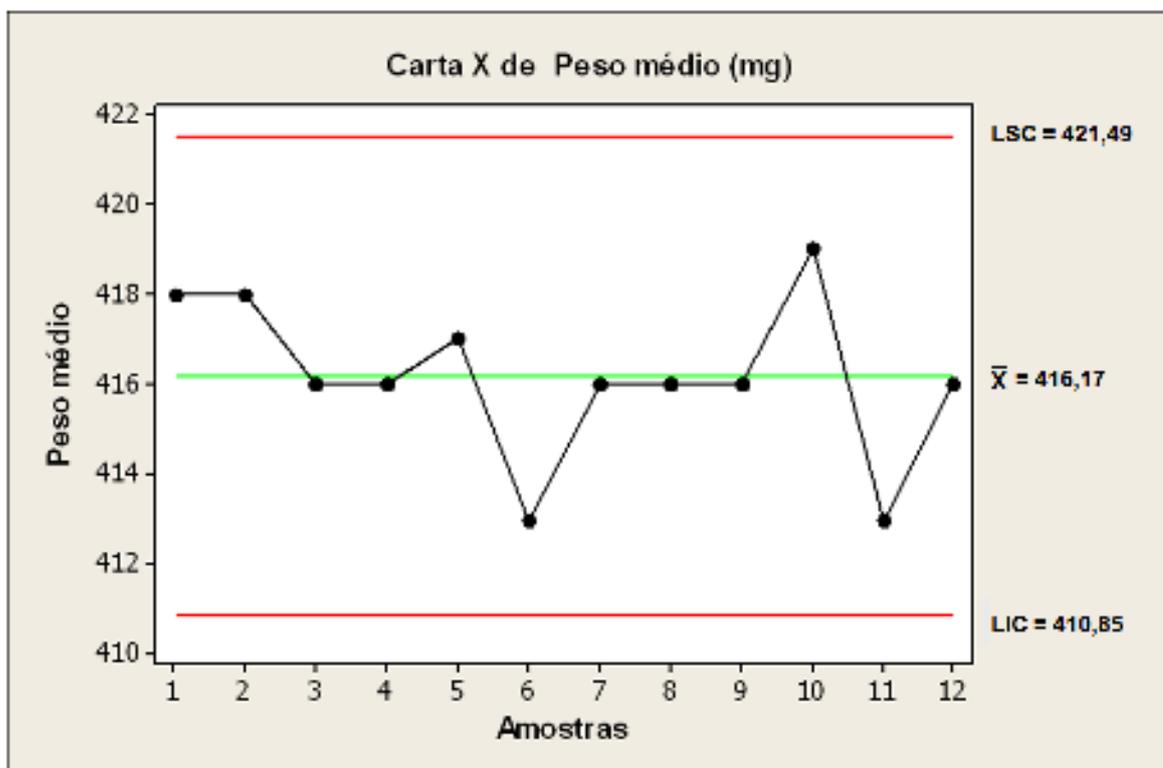
Fonte: Testes Laboratoriais /2009

Segundo a Farmacopéia Brasileira, 1988, “Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na tabela, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.” Logo a variação de peso aceitável para os comprimidos revestidos contendo dosagens acima de 300 mg é de $\pm 5,0\%$.

Na Tabela 03 é possível observar que as amostras analisadas encontram-se dentro dos limites de variação permitidos de $\pm 5,0\%$, demonstrando haver uniformidade de enchimento dos comprimidos analisados.

O peso médio constitui uma ferramenta essencial para o controle de qualidade. Segundo a Farmacopéia Brasileira de 1988, a não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto.

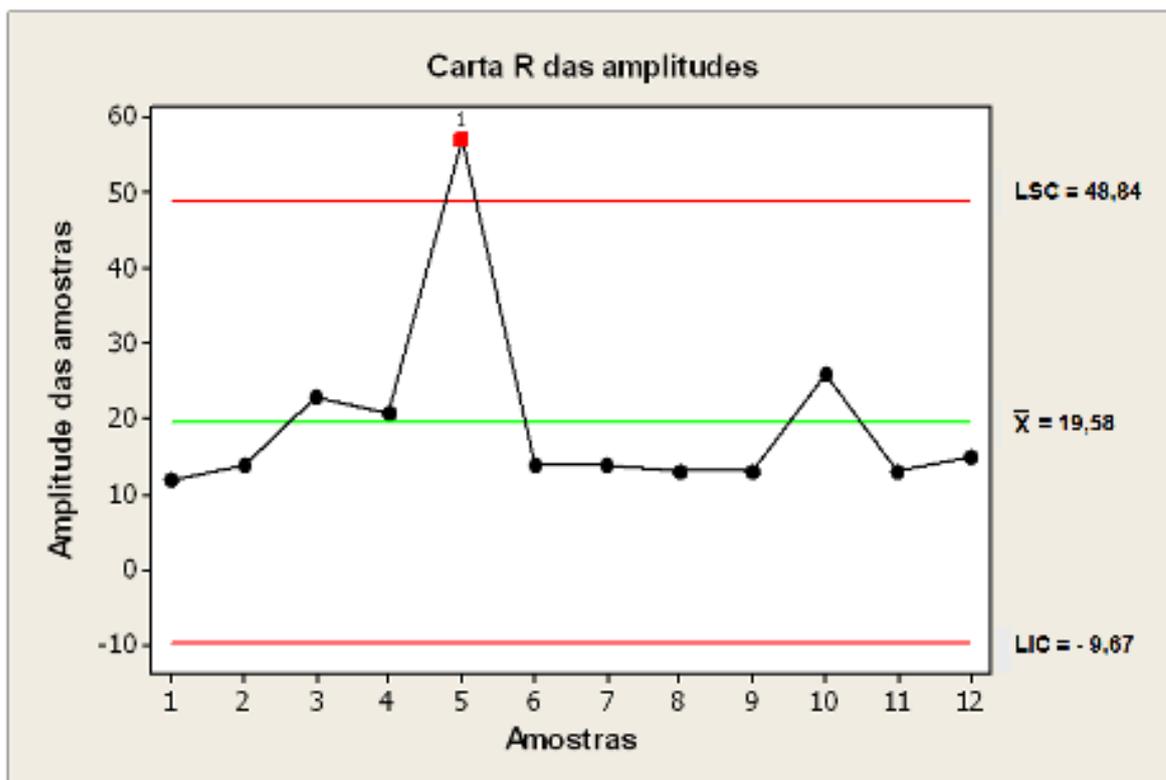
Figura 02: Peso médio dos comprimidos nos 12 lotes do Cloridrato de Bupropiona



Fonte: Testes Laboratoriais/2009

Em um processo produtivo, as características dos produtos apresentam variabilidade (desvio em relação ao valor desejado), ou seja, nunca é possível produzir dois produtos ou itens exatamente iguais. Existem dois tipos de causas de variação que podem estar presentes em um processo de produção: as causas especiais e as causas comuns. As causas especiais podem ser localizadas e eliminadas, como por exemplo, diferenças entre máquinas, variações entre lotes de matérias-primas e diferenças entre fornecedores; já as causas comuns de variação, são intrínsecas ao processo, naturais e não podem ser eliminadas. Assim, coloca-se a questão de reconhecer quando a variabilidade observada no processo é natural ou se há causas especiais presentes. A qualidade de um produto está relacionada com essa variabilidade, no sentido de que, quanto menor o desvio, melhor a qualidade do produto. Assim, controlar a qualidade é controlar a variabilidade (KAPPEL; RODRIGUES, 2008).

Figura 03: Amplitude das amostras em relação ao peso médio (mg)



Fonte: Testes Laboratoriais/2009

Nas figuras 2 e 3 é possível analisar o controle desenvolvido para o peso médio dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona utilizando o software MINITAB® versão 15.

O gráfico de controle X e R para monitorar o peso médio dos lotes de Cloridrato de Bupropiona apresentaram pequenas variações, estando o processo sobre controle. Isto é constatado pelo fato dos pontos que representam os lotes não ultrapassarem os limites determinados pela carta controle X . Já o gráfico R ou carta das amplitudes do peso médio apresentou uma variação significativa na amostra do lote cinco, o que pode estar associado à manipulação incorreta da amostra, ou até mesmo variações proveniente do meio externo, por se tratar de uma balança sensível a pequenas mudanças ou movimentos brusco na bancada de pesagem.

Se todos esses valores marcados que representam as amostras no gráfico estiverem dentro dos limites de controle, sem qualquer tendência particular e a disposição dos pontos dentro dos limites for aleatório, o processo é considerado sob controle. Entretanto, se os pontos incidirem fora dos limites de controle ou apresentarem uma disposição atípica, o processo é julgado fora de controle (KUME, 1993).

De acordo com os testes e os dados experimentais, observa-se que o processo de fabricação do Cloridrato de Bupropiona é controlado, após análises das cartas X e R .

6.1.2 Friabilidade

Logo abaixo a tabela 04 apresenta os resultados de cada lote de Cloridrato de Bupropiona testado, no que se refere à friabilidade.

Tabela 04 – Friabilidade dos comprimidos nos 12 lotes do Cloridrato de Bupropiona

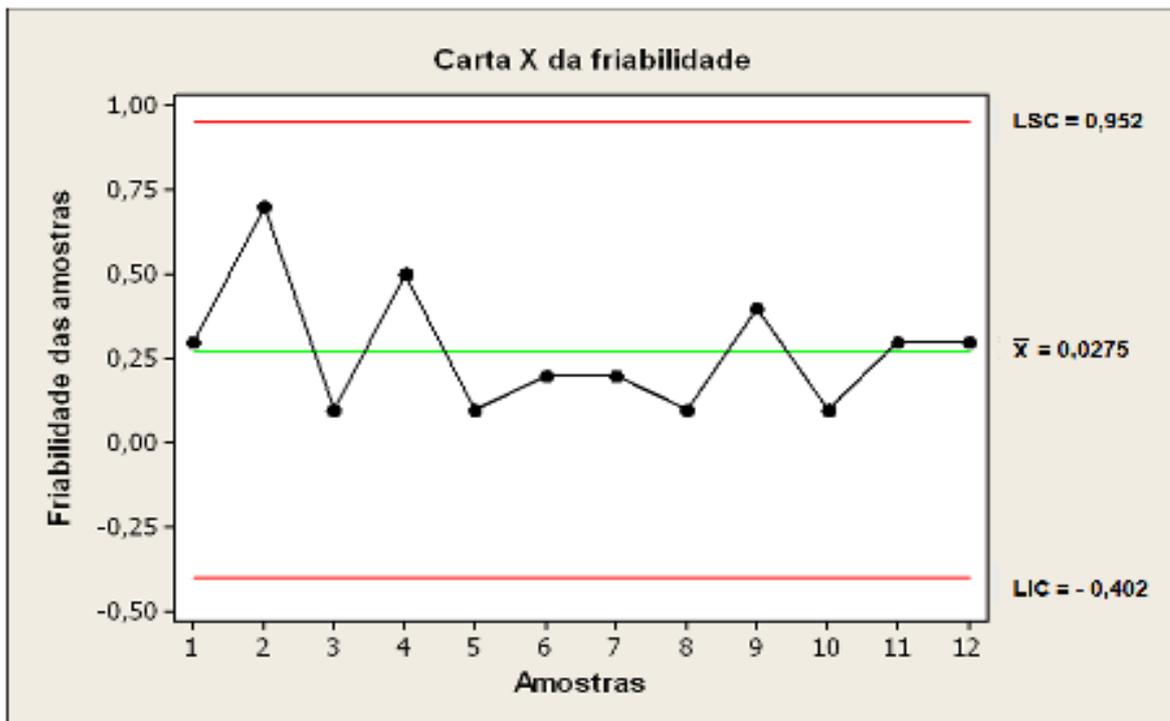
Amostras	Lotes	Friabilidade (%)
1	Referência	0,3
2	Similar 1	0,7
3	Similar 2	0,1
4	Similar 3	0,5
5	Similar 4	0,1
6	Similar 5	0,2
7	Similar 6	0,2
8	Similar 7	0,1
9	Similar 8	0,4
10	Similar 9	0,1
11	Similar 10	0,3
12	Similar 11	0,3

Fonte: Testes Laboratoriais/2009

A friabilidade como consta na tabela 04, determinada para todos os comprimidos testados, apresentou um valor inferior a 1,5%, o que garante que os mesmos foram produzidos com força de compressão adequada para resistir ao impacto da manipulação e do transporte.

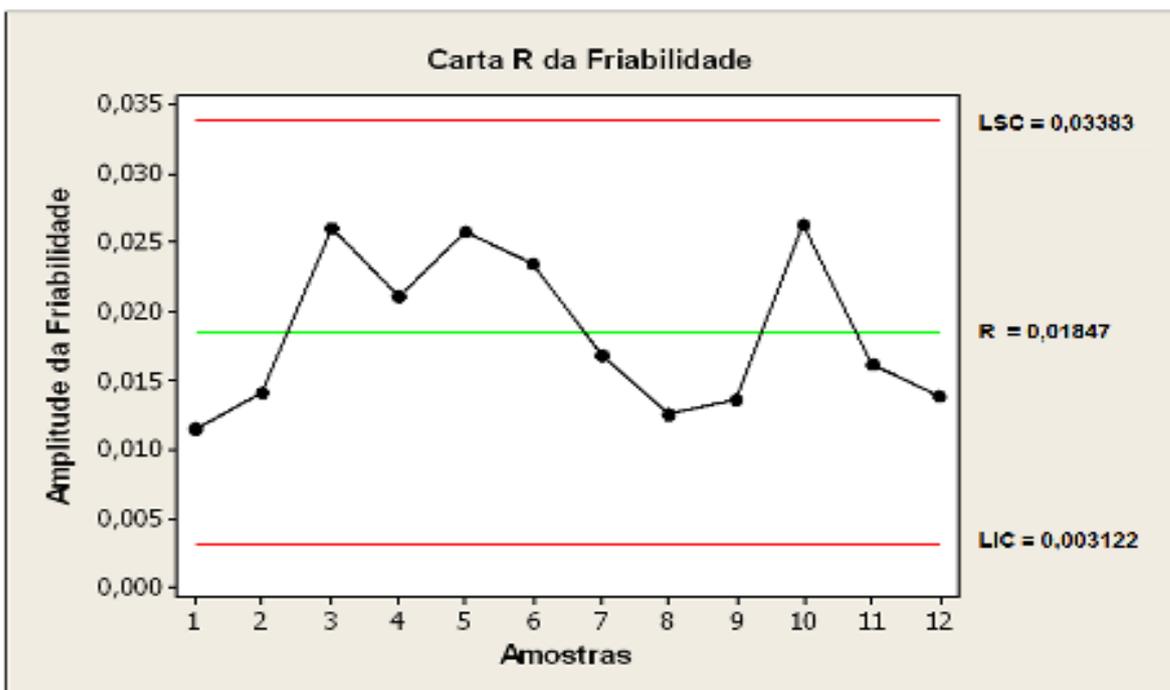
As figuras 04 e 05 tratam do controle das médias e da amplitude em relação à friabilidade nos lotes analisados.

Figura 04 – Friabilidade dos comprimidos nos 12 lotes de Cloridrato de Bupropiona:



Fonte: Testes Laboratoriais/2009

Figura 05 – Friabilidade dos comprimidos nos 12 lotes de Cloridrato de Bupropiona:



Fonte: Testes Laboratoriais/2009

O processo da análise foi considerado sobre controle por não apresentar variações significativas, ou seja, não ultrapassando os limites determinados estatisticamente.

6.1.3 Dureza

A dureza mínima, estabelecida em Farmacopéias para comprimidos, é de 3 Kgf. Foram utilizados 10 comprimidos de cada formulação (Farmacopéia Brasileira, 1988) conforme tabela 05 abaixo:

Tabela 05: Dureza dos comprimidos nos 12 lotes de Cloridrato de Bupropiona

Amostras	Lotes	Resultado da análise	Dureza (Kgf)
1	Referência	Reprovado	>16
2	Similar 1	Reprovado	>16
3	Similar 2	Reprovado	>15
4	Similar 3	Reprovado	>7
5	Similar 4	Reprovado	>15
6	Similar 5	Reprovado	>16
7	Similar 6	Reprovado	>16
8	Similar 7	Reprovado	>16
9	Similar 8	Reprovado	>16
10	Similar 9	Reprovado	>16
11	Similar 10	Reprovado	>15
12	Similar 11	Reprovado	>16

Kgf: quilograma força

Fonte: Testes Laboratoriais/2009

De acordo com a tabela 05, em que a resistência ao esmagamento, todas as doze formulações propostas obtiveram resultados superiores a 3 Kgf,

possivelmente devido a variações na força de compressão exercida e ao uso de diferentes excipientes. Estando todos os comprimidos reprovados quanto ao parâmetro dureza, comprometendo a estabilidade física. Foi observado que um comprimido partiu no momento da compressão em 7 kgf, onde foi constatado que o mesmo estava sem o revestimento, podendo este ser o responsável pela dureza que os comprimidos apresentam.

Atualmente, o uso de excipientes especiais tem proporcionado garantia de sucesso na compressão direta de algumas formulações. Nesse processo, os excipientes utilizados devem ser materiais com propriedades de fluidez e compressibilidade (PRISTA, 2003).

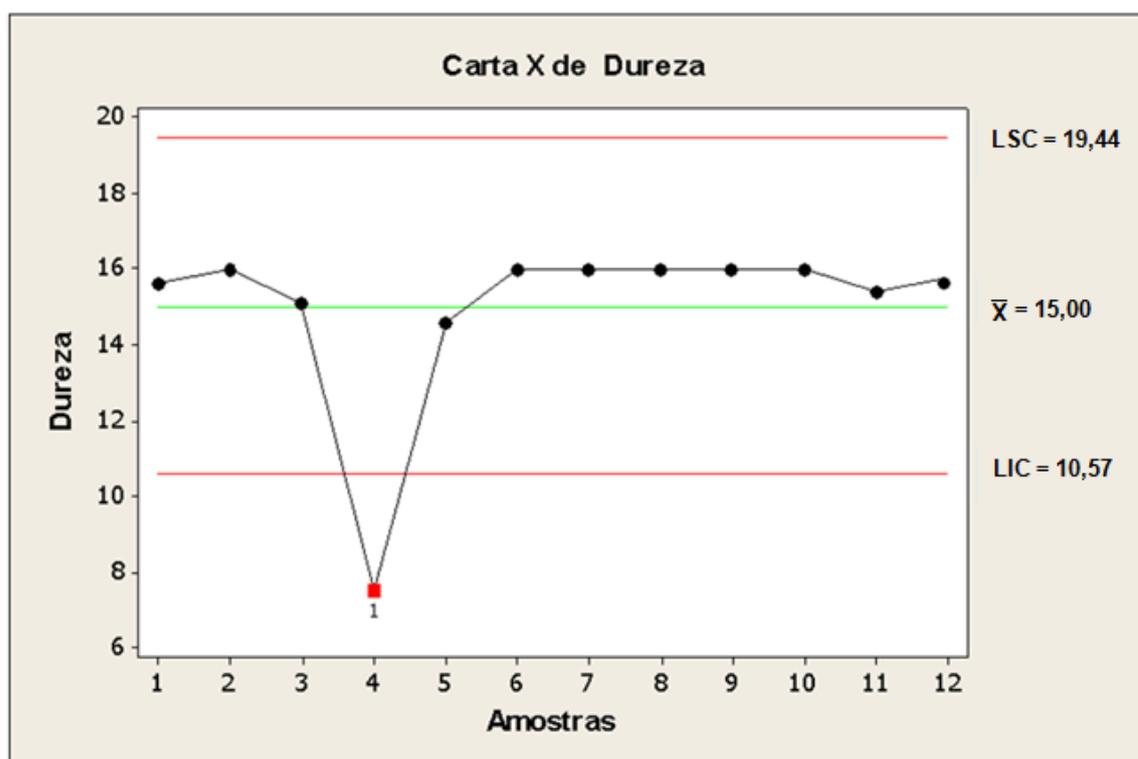
Para cada forma farmacêutica, os adjuvantes farmacêuticos estabelecem as características principais do produto e contribuem para a forma física, a textura, a estabilidade, o sabor e a aparência global (THOMPSON, 2006). Os comprimidos devem ser suficientemente duros de modo a resistir à ruptura, quebra durante a embalagem, o transporte ou a manipulação convencional, sendo, contudo habilitados para dissolver ou desintegrar apropriadamente depois de administrados, ou para serem partidos com os dedos, quando se fizer necessário tomar uma dose parcial (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

A qualidade de uma formulação farmacêutica não depende apenas da substância ativa e do processo de produção, mas também dos adjuvantes, logo o sucesso de uma formulação depende da adequada seleção destas substâncias, que serão acondicionadas para facilitar a administração, adequarem às condições da via de administração, viabilizando a produção de forma farmacêutica, promover biodisponibilidade adequada, proteger o fármaco de degradação, manter suas características químicas, físicas e o estado microbiológico (LONGHINI, 2006).

O Amido 1500®, em geral, é utilizado na proporção de 5 a 15% da formulação, dando geralmente bons resultados a 10%. Ele é empregado associado à celulose microcristalina na compressão direta de fármacos. Formulações envolvendo fármacos extremamente vulneráveis à hidrólise e/ou

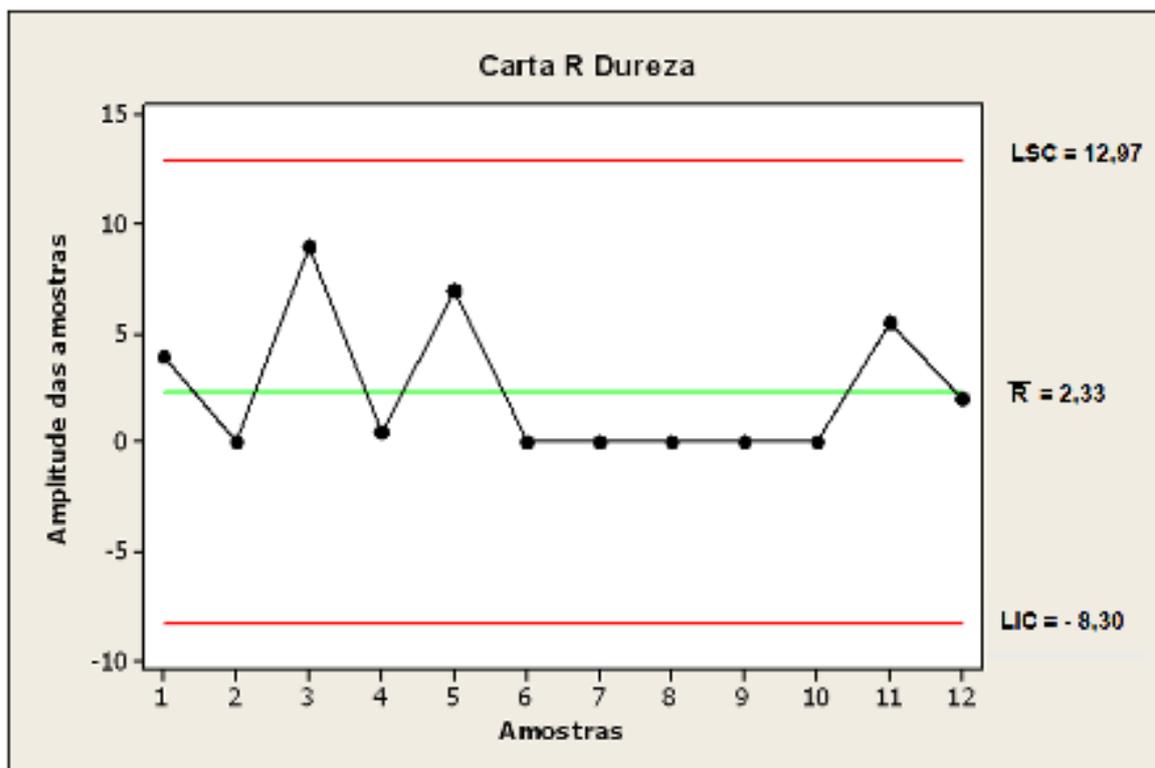
oxidação, geralmente usam o processo da dupla compressão e/ou compressão por via úmida, utilizando solventes orgânicos. Essas estratégias tecnológicas exigem elevados investimentos de instalação física e equipamentos, associados aos custos altos de mão-de-obra. Empregou-se a celulose microcristalina no revestimento dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona como consta na bula do medicamento, a qual provavelmente colaborou para o aumento da dureza. (WANCZINSKI, *et al.*, 2002).

Figura 06: Dureza dos comprimidos nos 12 lotes do Cloridrato de Bupropiona: Carta X



Fonte: Testes Laboratoriais/2009

Figura 07: Dureza dos comprimidos nos 12 lotes do Cloridrato de Bupropiona: Carta R



Fonte: Testes Laboratoriais/2009

As figuras 6 e 7 de controle X e R para monitorar a dureza dos comprimidos, apresentaram pequenas variações, estando o processo sobre controle, isto é constatado pelo fato dos pontos que representam os lotes não ultrapassarem os limites determinados pela carta controle R.

A figura de controle X, em especial a amostra 4 apresentou fora dos padrões de controle, indicando possíveis variações no processo de produção.

6.1.4 Desintegração

Na tabela 06, constam os resultados das análises de desintegração realizados.

Tabela 06: Tempo de desintegração dos 12 lotes nos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona

Amostras	Lotes	Desint. 45 minutos Água	Desint. 60 minutos HCl 0,1 M	Desint. 45 min Tampão Fosfato pH 6.8	Desintegração 60 min HCl 0,1 M 45 min Tampão Fosfato pH 6.8
1	Referência	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
2	Similar 1	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
3	Similar 2	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
4	Similar 3	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
5	Similar 4	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
6	Similar 5	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
7	Similar 6	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
8	Similar 7	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
9	Similar 8	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
10	Similar 9	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
11	Similar 10	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou
12	Similar 11	Não desint.	Não desint.	Não desint.	Desintegrou

Fonte: Testes Laboratoriais/2009

Quanto às amostras, utilizando a metodologia para comprimidos em geral, os comprimidos não se desintegraram na água, na solução de HCl 0,1 M, e no tampão fosfato pH 6.8 após o tempo determinado pela Farmacopéia. Nos ensaios específicos para comprimidos com revestimento entérico, utilizando inicialmente os comprimidos na solução de Ácido Clorídrico 0,1 M a 60 minutos, posteriormente com os mesmos comprimidos na solução tampão fosfato cujo pH 6,8 em 45 minutos, os comprimidos se desintegraram em um tempo de 30 minutos, sendo aprovados nos ensaios da desintegração.

Nos primeiros testes os comprimidos não se desintegram, o que indica que não é o meio adequado para desintegração, porém quando somatizam os meios 60

minutos para o HCl 0,1M e o tampão fosfato pH 6.8, no tempo de 30 minutos ocorre a desintegração do comprimidos, o que se observa que o meio in vitro foi ideal para desintegração, dos comprimidos revestidos.

6.1.5 Dissolução

Neste estudo foram utilizados os procedimentos citados na Farmacopéia Americana, onde utilizou Ácido Clorídrico 0,1N como meio dissolutor (USP 30, 2007).

6.1.6 Avaliação da Substância Química de Referência

Para o ensaio de dissolução foi utilizada Cloridrato de Bupropiona padrão (lote A540070663 #A), cedido por uma farmácia magistral de Imperatriz com teor declarado de 99,6 (anexo 01). A Substância Química de Referência, SQR, foi diluída com HCl 0,1 N, e utilizado comprimento de onda de 252 nm. As diluições empregadas na construção da curva de calibração para a matéria prima, Cloridrato de Bupropiona, e as respectivas absorbâncias, estão relacionados abaixo representados na tabela 07:

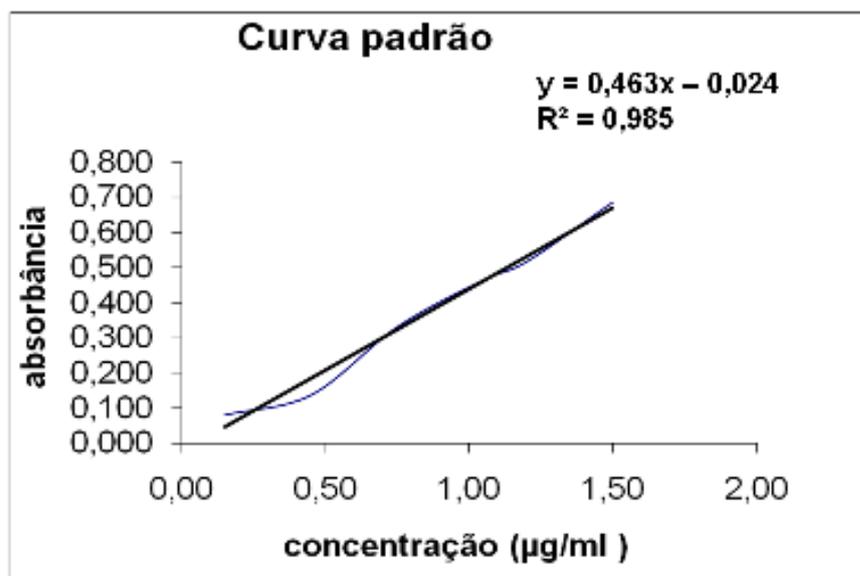
Tabela 07: Dados referentes à construção da curva padrão para o Cloridrato de Bupropiona

Concentração ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbância
0,167	0,080
0,500	0,137
0,833	0,331
1,170	0,465
1,330	0,517
1,670	0,686

Fonte: Testes Laboratoriais/2009

A figura 08 representa a curva padrão da substância química de referência utilizada.

Figura 08: Curva padrão do Cloridrato de Bupropiona por espectrofotometria de absorção no UV.



Fonte: Testes laboratoriais/2009

O certificado de análise de um dos fabricantes do Cloridrato de Bupropiona utilizado, fornecido pela, **DEG, Importação de Produtos Químicos LTDA (anexo 03)**, informou que este é facilmente solúvel em água, etanol, e em HCl 0,1 N, logo a amostra utilizada condiz com as análises efetuadas. É importante salientar que alguns fármacos seguem o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que tem como base, a solubilidade e a permeabilidade, portanto os fármacos podem ser pertencentes às seguintes classes (AMIDON *et al.*, 1995; Brasil, 2003c; LINDENBERG *et al.*, 2004 apud MENEGOLA, 2007):

- Classe I: alta solubilidade (AS) e alta permeabilidade (AP);
- Classe II: baixa solubilidade (BS) e alta permeabilidade (AP);
- Classe III: alta solubilidade (AS) e baixa permeabilidade (AP);
- Classe IV: baixa solubilidade (BS) e baixa permeabilidade (BP);

Um fármaco apresenta uma alta permeabilidade, quando a extensão da absorção em humanos, é igual ou superior a 90% da dose administrada, baseada em balanço de massa, comparação com uma dose intravenosa e biodisponibilidade absoluta. A solubilidade de um fármaco é determinada pela dissolução da dose unitária mais elevada, em 250 ml de solução tampão de pH entre 1,0 e 7,5 a 37°C. Um fármaco é considerado solúvel quando o resultado, em volume, da relação dose/solubilidade é menor que 250 ml de solução tampão (FDA, 1997; FDA, 2000; BRASIL, 2003c; LINDENBERG *et al.*, 2004; MENDOZA *et al.*, 2005. *apud* MENEGOLA, 2007).

O comprimido de Cloridrato de Bupropiona por ser revestido e ser biodisponível no intestino delgado, supõe-se que o mesmo pertença à classe III, cuja solubilidade no estômago é alta, por apresentar HCl na concentração aproximada de 0,1 N, e a permeabilidade baixa, por ser farmacologicamente absorvida no intestino.

6.1.7 Avaliação do Produto Acabado

O estudo do processo de dissolução *in vitro*, empregando-se o teste de dissolução e o perfil de dissolução, tem sido utilizado como parâmetro crítico para determinar o desempenho, e definir a qualidade da forma farmacêutica, servindo também como indicador preditivo da velocidade de absorção. A possibilidade de correlacionar os dados *in vivo* e *in vitro*, é de valor inestimável para definir a qualidade biofarmacêutica de um medicamento, sendo útil no desenvolvimento de formulações, controle de qualidade e determinação de equivalentes farmacêuticos. (MALESUIK, *et al.*, 2008).

Segundo a USP 30, as tolerâncias permitidas de Cloridrato de Bupropiona são de no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada no medicamento dissolvido em 45 minutos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Utilizou-se da fórmula (10) obtida pela curva padrão, para calcular o teor existente nos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona analisados :

$$Y = 0,463X - 0,024 \quad (10)$$

X : Teor de Cloridrato de Bupropiona presente nas amostras analisadas

Y : Absorbância das amostras

Para análise dos lotes foram utilizados seis comprimidos, que passaram pelo processo de dissolução no equipamento dissolutor modelo 299, marca Nova Ética, em meio aquoso na qual foram diluídos com HCl 0,1 N, até completar o volume de 10 ml em balão volumétrico, e em seguida foram feitas as leituras no espectrofotômetro a 252 nm (USP 30, 2007).

Os resultados obtidos nos testes de dissolução para os 12 lotes analisados estão representados na tabela 08.

A concentração obtida para construção do gráfico (figura 08), foi de acordo com o parâmetro para dosagem do teor presente nos comprimidos revestidos como consta na tabela 07.

Tabela 08: Dissolução: Teor de Cloridrato de Bupropiona nos comprimidos dos 12 lotes

Amostras	Referência ou similar	Amostras	Teor de Cloridrato de Bupropiona	Teor Médio (%)	CV (%)
1	Referência	1	1,1	1,0	0,08
		2	1,1		
		3	1,1		
		4	1,0		
		5	0,9		
		6	1,0		
2	Similar 1	1	0,9	0,9	0,05
		2	0,9		
		3	1,0		
		4	1,0		
		5	0,9		

		6	1,0		
3	Similar 2	1	1,4	1,2	0,16
		2	0,9		
		3	1,3		
		4	1,1		
		5	1,4		
		6	1,2		
4	Similar 3	1	1,2	1,3	0,08
		2	1,3		
		3	1,3		
		4	1,5		
		5	1,3		
		6	1,4		
5	Similar 4	1	1,2	1,2	0,11
		2	1,0		
		3	1,4		
		4	1,2		
		5	1,2		
		6	1,1		
6	Similar 5	1	1,0	1,2	0,22
		2	1,0		
		3	1,7		
		4	1,0		
		5	1,1		
		6	1,2		
7	Similar 6	1	0,9	0,9	0,05
		2	0,9		
		3	1,0		
		4	1,0		
		5	0,9		
		6	0,9		
8	Similar 7	1	0,8	0,9	0,04
		2	0,9		
		3	0,9		
		4	0,9		
		5	0,9		
		6	0,9		
9	Similar 8	1	0,8	0,8	0
		2	0,8		

		3	0,8		
		4	0,8		
		5	0,8		
		6	0,8		
10	Similar 9	1	0,9	0,9	0,04
		2	0,9		
		3	1,0		
		4	0,9		
		5	0,9		
		6	0,9		
11	Similar 10	1	0,7	0,6	0,08
		2	0,6		
		3	0,6		
		4	0,6		
		5	0,7		
		6	0,6		
12	Similar 11	1	0,7	0,6	0,08
		2	0,6		
		3	0,6		
		4	0,6		
		5	0,7		
		6	0,6		

CV: Coeficiente de variação.

Fonte: Testes Laboratoriais/2009

Observando o resultado da tabela 08, o teor de Cloridrato de Bupropiona das amostras apresentou-se extremamente pequeno ou insignificante, levando em consideração que os comprimidos devam apresentar um teor aproximado de 80% de 150 mg de Cloridrato cada comprimido, portanto não houve dissolução significativa das amostras analisadas que se pode sugerir que os excipientes podem retardar a dissolução dos comprimidos por serem insolúveis.

O método de análise utilizado na determinação do percentual dissolvido do fármaco em testes de dissolução foi à espectrofotometria no ultravioleta, pois os resultados são mais rápidos, simples e o consumo de

reagentes pequeno, porém o método é de baixa seletividade. A espectrofotometria na região do ultravioleta é um método que possibilita a identificação de moléculas, com sistemas conjugados, porém, isoladamente apresenta especificidade isolada, logo, este parâmetro depende dos grupos cromóforos presentes na molécula do fármaco (USP 30).

A semelhança entre os perfis de dissolução entre o medicamento ético e o similar, realizados *in vitro*, não garantam que os mesmos tenham a mesma bioequivalência, uma vez que teriam que passar por testes *in vivo*, o que ficou evidente a equivalência dos resultados com a mesma reprodução nos testes analíticos.

Para Rodrigues *et al.* (2008) há diversas maneiras de verificar o poder desafiador do teste de dissolução: variações nas características do fármaco (tamanho de partícula, cristalinidade, solvatação, rota de síntese), na formulação (variações qualitativas e quantitativas) e nos processos e parâmetros produtivos (via úmida ou compressão direta; força de compressão, método de secagem, revestimento, ordem de adição dos componentes da formulação, capacidade e tamanho dos equipamentos envolvidos gerando, conseqüentemente, liberações distintas do fármaco).

Para o produto de liberação prolongada ser bem sucedido, o fármaco deve ser liberado da forma farmacêutica em velocidade predeterminada, dissolver nos fluidos gastrintestinal, ter um tempo de residência gastrintestinal grande e suficiente, para ser absorvido numa velocidade que reponha a quantidade que está sendo metabolizada e excretada (MARCOLONGO, 2003).

A avaliação do perfil de dissolução do fármaco (percentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo) em diferentes meios é recomendada como suporte no desenvolvimento dos testes de dissolução (MANADAS *et al.*, 2002, MALESUIK, 2008).

Formulações sólidas de uso oral apresentam maiores problemas em relação à biodisponibilidade, tornando-se necessário avaliar o impacto sobre a

dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, com testes *in vitro*. Alterações do pH do estômago podem interferir na dissolução do medicamento, a presença ou não de alimentos no estômago, o tipo de alimento e o excipiente da formulação são fatores a serem levados em considerações nos estudos dos medicamentos (KOROLKOVAS, 2008).

Os testes *in vitro* também podem inferir erros ou até mesmo contribuir para o desenvolvimento de novos excipientes. Segundo Marcolongo (2003), a forma de liberação modificada contendo fármacos pouco solúveis, é complicada devido às dificuldades de se alcançar condições *ideais*. A agência norte americana de controle de medicamentos e alimentos (FDA) recomenda a utilização dos aparatos 1, 2, 3 ou 4 da USP, entretanto alguns medicamentos requerem que o aparato sejam modificados ou até mesmo substituídos.

A Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP) afirma que para forma de liberação prolongada, as especificações de dissolução devem ser estabelecidas baseando-se no intervalo proposto da dose. A agitação, a troca do meio de dissolução, e a maneira como a forma farmacêutica ficarão suspensas no meio, é um fator que pode interferir significativamente na dissolução do fármaco (MARCOLONGO, 2009).

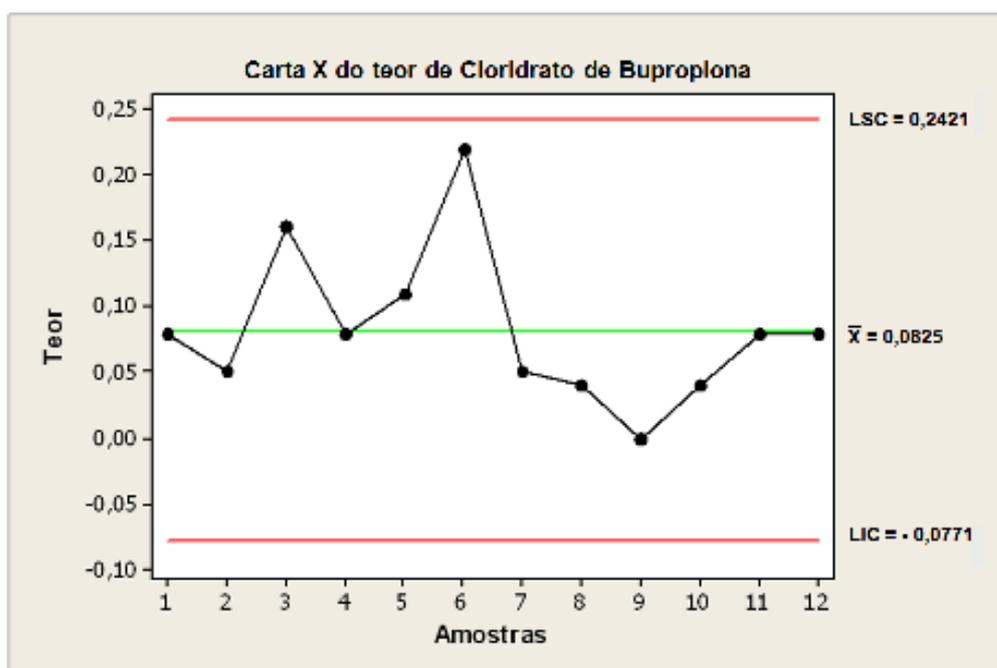
A análise de dissolução de Cloridrato de Bupropiona requer um estudo exclusivo sobre está variável do processo de controle de qualidade, isto por que são vários os fatores que podem modificar os resultados confiáveis, dentre os principais está o excipiente envolvido na formulação e retardam o processo de dissolução, como é o caso da goma na granulação úmida conforme aumenta a concentração utilizada, diminui a dissolução (DELAZZERI, 2004).

As formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral são amplamente prescritas na prática médica, e a absorção de fármacos a partir dessas formas, depende da liberação dos mesmos da sua forma farmacêutica, da sua dissolução ou solubilização sob condições fisiológicas e de sua permeabilidade através do trato gastrintestinal (MARCOLONGO, 2003). Desse modo, os testes de dissolução *in vitro* constituem um dos instrumentos

essenciais para avaliação das propriedades biofarmacotécnicas das formulações. Fornecem, também, informações úteis tanto para a pesquisa e desenvolvimento, como para a produção e controle de qualidade. No desenvolvimento farmacotécnico permitem a avaliação de novas formulações, verificação da estabilidade e possibilitam estudos de correlação *in vitro* – *in vivo*.

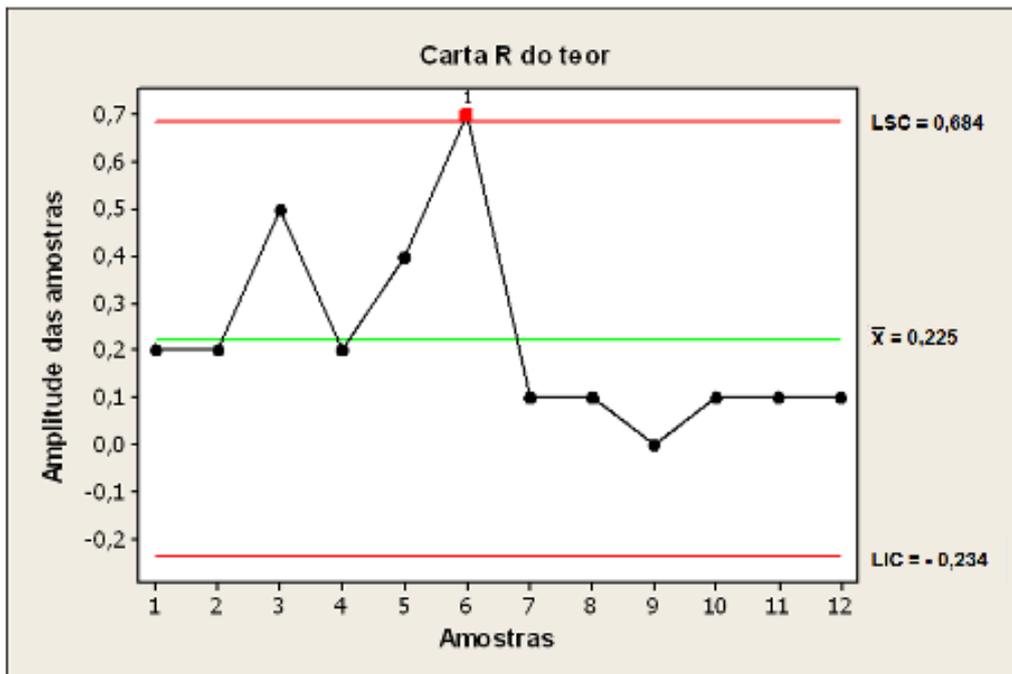
Durante a fase de produção e controle de qualidade esses testes permitem detectar desvios de fabricação, de uniformidade do produto e de reprodutibilidade lote a lote (MARQUES e BROWN, 2002). Para fármacos que não possuem monografia oficial, existe necessidade de desenvolver ensaios de dissolução, que possam prever o comportamento *in vivo* dos mesmos, ficando fácil imaginar a importância dos ensaios de dissolução na avaliação do desempenho dos medicamentos na forma sólida.

Figura 09: Teor de Cloridrato de Bupropiona nos testes de dissolução



Fonte: Testes Laboratoriais /2009

Figura 10 : Carta R de teor de Cloridrato de Bupropiona nos teste de dissolução



Fonte: Testes Laboratoriais/2009

A figura 09, elaborada para monitorar o teor de Cloridrato de Bupropiona após o processo de dissolução dos comprimidos apresentou pequenas variações, estando o processo sobre controle, isto é constatado pelo fato dos pontos que representam os lotes não ultrapassarem os limites determinados. Porém a figura 10 apresenta a amostra seis fora dos padrões da análise, o que pode estar relacionada a erros na dosagem.

6.2 Análise Quantitativa

Os testes quantitativos são realizados para mensurar o teor de Cloridrato de Bupropiona nos lotes analisados. Isso, geralmente é realizado mediante a comparação das propriedades da amostra com uma substância de referência, logo a análise quantitativa do Cloridrato de Bupropiona incluiu um método capaz de assegurar uma mensuração, sendo comumente utilizado e citado nos compêndios oficiais. Além disso, a técnica utilizada Volumetria em Meio Não-Aquoso (VMNA) é amplamente recomendada em monografias

farmacopéicas para o doseamento de fármacos, sendo uma técnica rápida de ser realizada, exata e requerer aparelhagem simples (MARTINS, 2008).

6.2.1 Volumetria em Meio Não Aquoso (VMNA)

6.2.1.1 Volumetria em Meio Não Aquoso da Substância Química de Referência

A identificação do padrão foi feita doseando-se a substância química de referência, e avaliando a precisão que foi determinada através do parâmetro repetibilidade. O teor de Cloridrato de Bupropiona foi analisado em triplicata sob a mesma concentração, no mesmo dia e sob as mesmas características experimentais. A especificidade e a exatidão do método podem ser também demonstradas com os comprimidos, pela comparação dos resultados com o teor declarado pelo fornecedor. O laudo do fabricante apresenta como teor do padrão 98,0 % - 102,0 % (anexo 01). Assim, o resultado encontrado está em conformidade com o laudo, apresentando percentual de concordância de 100,14%, atestando a especificidade e exatidão do método. Dessa forma a conformidade do resultado do doseamento obtido por um método farmacopéico, como o apresentado pelo laudo do fabricante, além dos demais testes de quantificação realizados, justifica o uso desta substância como SQR para os testes de dosagem de princípio ativo presente nos comprimidos analisados. Será adotado como valor de referência o teor 99,6% apresentado no laudo do fabricante.

6.2.1.2 Volumetria em Meio Não Aquoso do produto acabado

Segundo Dias, Neto, Martins (2004), a aplicação da técnica de titulação em meio não aquoso, torna-se uma alternativa segura, de baixo custo, rápida, prática e de fácil aplicação.

Quimicamente o Cloridrato de Bupropiona é classificado como uma base fraca (Fig. 01), portanto é possível utilizar a volumetria em meio não aquoso.

Optou-se pelo uso de indicadores adequados para a técnica por VMNA e com fácil diferenciação das cores. Utilizando-se sete gotas o p-naftobenzeína, os quais alteram a cor da solução para verde. A solução indicadora utilizadas na titulação foi preparada de acordo com a Farmacopéia Brasileira IV (1988).

Para titulação de substâncias de caráter básico, empregam-se solventes de natureza relativamente neutra ou ácida, sendo o Ácido Acético glacial o mais empregado. O Anidrido Acético, além de ressaltar a basicidade do fármaco, tem a finalidade de evitar o excesso de água eventualmente presente, como umidade absorvida ou de hidratação do fármaco (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988)

Para a titulação dos cloretos com Ácido Perclórico costuma-se diluir com Ácido Acético glacial. O ânion do cloreto do fármaco é uma base extremamente fraca para reagir quantitativamente com o Ácido Perclórico, em Ácido Acético, sendo substituído pelo íon acetato, que em Ácido Acético é a base forte. Conseqüentemente, para o doseamento por VMNA desses fármacos, a farmacopéia preconiza a adição de Acetato de Mercúrio (F. Bra. IV, 1988), ocasionando a formação do sal de mercúrio do haleto, que não se dissocia em solução de Ácido Acético, e sendo possível de reação quantitativa com o titulante como demonstra a reação abaixo:





Tinôco, (2008) afirma que na superfície terrestre, o mercúrio pode se depositar no solo e em ambientes aquáticos. No solo, o tempo de retenção é longo, resultando em acúmulo de elemento que pode implicar em lançamento para as águas, por meio do escoamento superficial e erosão do solo, o que justifica a não utilização do mercúrio a 6% durante o doseamento das amostras.

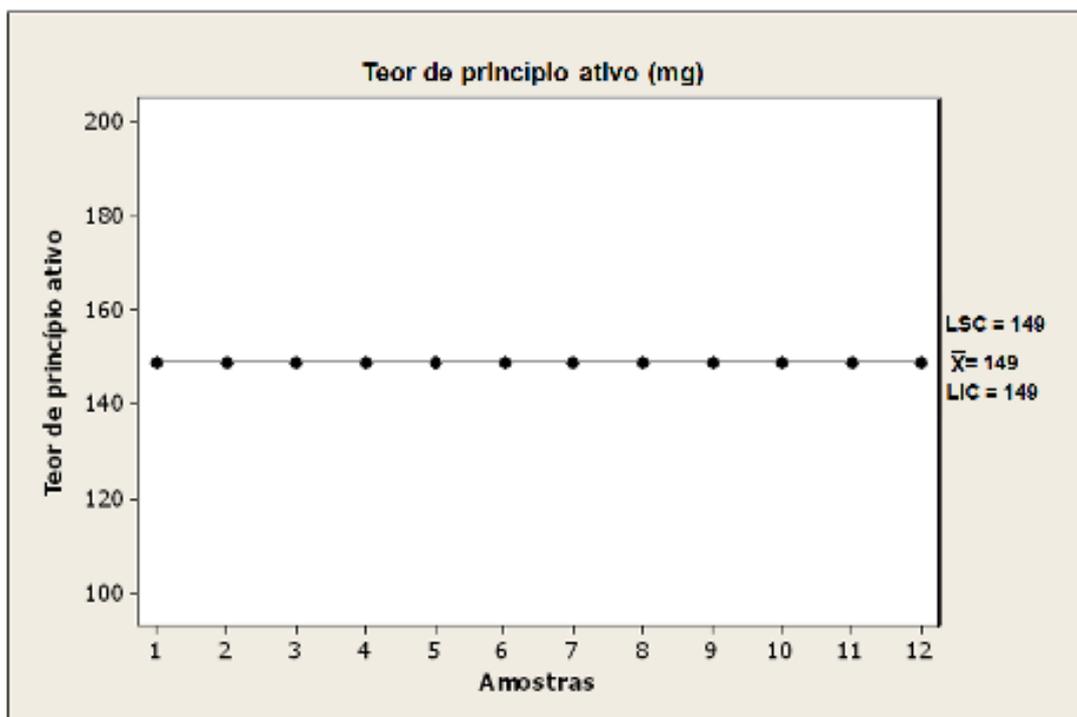
Devido aos danos, utiliza-se como alternativa, ao uso de Acetato de Mercúrio, Anidrido Acético glacial, o qual é mais facilmente descartado, além de não apresentar insalubridade (MARTINS, 2008).

A especificação do teor do princípio ativo estabelecem limites inferior e superior, para a quantidade de substâncias a serem analisadas. Para os limites mínimos, considera-se a dose terapêutica do fármaco, e para o limite máximo, a dose tóxica. A Farmacopéia Americana (USP 30) declara que os comprimidos de Cloridrato de Bupropiona devem conter não menos de 90.0% e não mais de 110.0 %.

Os resultados para os desvios padrões e coeficientes de variação, foram baixos, e a exatidão foi alta para todas as amostras, mostrando que a metodologia de determinação de teor foi realizada de forma adequada. Os teores encontrados foram exatamente iguais nos doze lotes, como pode ser visto na figura 11. Todas as amostras mantiveram-se dentro do limites estabelecidos pela Farmacopéia Americana sendo de 90-110% (USP 30, 2007).

No ensaio de teor da principio ativo realizados, todos os lotes avaliados apresentaram valores satisfatórios.

Figura 11: Teor de princípio ativo



Fonte: Testes Laboratoriais/2009

A figura acima representa o comportamento das análises, no que se refere às médias do teor apresentado, não ocorrendo variações entre os lotes analisados, o que nos leva a constatar que os comprimidos de Cloridrato de Bupropiona, apresentam a concentração indicada da bula dos lotes analisados.

6.3 Temperatura

Tabela 09: Temperatura das Farmácias e locais onde os lotes foram adquiridos

Amostras	Lotes: Referência ou similar	Indicações na conservação dos lotes	Temperatura das Farmácias
1	Referência	Inferior a 25 °C	37°C
2	Similar 1	15 a 30 °C	37 °C
3	Similar 2	15 a 30 °C	39 °C
4	Similar 3	15 a 30 °C	37 °C

5	Similar 4	15 a 30 °C	39 °C
6	Similar 5	15 a 30 °C	38 °C
7	Similar 6	15 a 30 °C	39 °C
8	Similar 7	15 a 30 °C	39 °C
9	Similar 8	15 a 30 °C	39 °C
10	Similar 9	15 a 30 °C	39°C
11	Similar 10	15 a 30 °C	39 °C
12	Similar 11	15 a 30 °C	39°C

Fonte: Pesquisa de campo/2009

De acordo com as condições da temperatura verificada no momento em que os comprimidos do Cloridrato de Bupropiona foram adquiridos, a mesma estava acima do limite tolerado, variando de 37 °C a 39 °C, uma vez que nas especificações dos lotes com indicação para conservação na temperatura inferior de 25 °C para o ético e para o similar na temperatura de 15 °C a 30 °C.

O medicamento mal conservado leva riscos à saúde do paciente, que pode estar associado à diminuição do efeito terapêutico desejado, efeitos adversos e também pode provocar decomposição fotoquímica pelos raios ultravioletas. A estabilidade dos fármacos depende da manutenção das condições físico-químicas preconizadas pelo fabricante e monitoramento da temperatura (ANVISA, 2009).

Medicamentos necessitam de condições específicas de conservação que variam de acordo com seu princípio ativo, excipiente, forma farmacêutica, embalagem e acondicionamento. Os métodos utilizados pelo fabricante para determinação dessas especificações, do prazo de validade e dos critérios de aceitação do produto têm como referência os Estudos de Estabilidade preconizados pelo órgão regulador.

Não adianta cuidar apenas da temperatura onde estão expostos os medicamentos para venda, pois são precárias as informações acerca do monitoramento das condições de temperatura no transporte rodoviário de medicamentos. São necessários controle da temperatura, que permitam a programação da duração do trajeto e da leitura do registro em intervalos de tempo supervisionados. E que após transporte os medicamentos precisam passar por testes de estabilidade para verificar a confiabilidade e segurança da eficácia terapêutica.

De acordo com a Resolução RE Nº. 01 ANVISA (2005), esses testes devem obedecer a parâmetros técnicos de avaliação de temperatura e umidade em dado tempo, com o objetivo de simular a exposição desses medicamentos durante o armazenamento e manuseio, bem como checar suas prováveis alterações farmacotécnicas e farmacológicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos resultados apresentados dos testes físico-químicos desenvolvidos no Laboratório de Controle de Qualidade, com os comprimidos do Cloridrato de Bupropiona, seguiu as orientações da USP 30 e Farmacopéia Brasileira:

1. Nas visitas observacionais nas farmácias onde os comprimidos foram adquiridos, foi verificado que a temperatura estava bem elevada, que variava entre 37 a 39° C, a umidade em Imperatriz de acordo com o Instituto de metrologia é de 83%. Em desacordo com as instruções na conservação do Cloridrato de Bupropiona. Conforme com a Resolução n° 01 publicada de 29 de julho de 2005 a temperatura elevada associada à alta umidade causa instabilidade nos fármacos, causando acelerada deterioração física e degradação química (ANVISA, 2010). Os resultados obtidos demonstram que a temperatura acima das indicações para armazenamento e dispensação dos medicamentos compromete a estabilidade dos fármacos o que fica aberta uma linha de pesquisa para estudos nesta cidade.

2. De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, medicamentos similares são aqueles que possuem o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica de um medicamento de referência, porém não passam por testes que comprovem equivalência ao medicamento de referência, sendo que este é registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no Brasil, tendo sua eficácia, segurança e qualidade comprovada cientificamente (ANVISA, 2010). Na literatura não foram encontradas pesquisas dos testes físicos e químicos do Cloridrato de Bupropiona, comparados com um medicamento de referência e o similar. Um dos objetivos específicos deste trabalho foi à realização destes testes, tendo os mesmos resultados nas análises.

3. Nos resultados apresentados de friabilidade, desintegração, peso médio e teor do princípio ativo, os comprimidos foram aprovados. Os ensaios de

dissolução e dureza foram reprovados. A equivalência farmacêutica entre o medicamento similar e o medicamento de referência relaciona-se que ambos possuem o mesmo fármaco, na mesma dosagem o que pode ser avaliado in vitro. O processo de dissolução e dureza pode ter sido afetado significativamente pelas características peculiares ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que dificultaram a dissolução, ou pelas condições de armazenamento mantidos em temperaturas acima das especificadas para o fármaco. Conclui-se que o controle de qualidade na Indústria Farmacêutica deverá abranger de maneira mais rigorosa todos os princípios previstos nas Boas Práticas de Fabricação, e conhecer todas as etapas do processo produtivo, neste caso a validação como ferramenta adequada para garantir a confiabilidade de instalação, equipamentos e metodologia analítica para garantir um medicamento inócuo e eficaz.

REFERÊNCIAS

ADAMS, A. I. H.; BERGOLD, A. M., Doseamento do cloridrato de sertralina por cromatografia líquida de alta eficiência e volumetria em meio não-aquoso. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 37, n. 3, set./dez., 2001. Disponível em: <http://www.rbcf.usp.br/Edicoes/Volumes/V37N3/PDF/v37n3_p.329-334>. Acesso em: 19 de maio de 2010.

ALENCAR, J. R. B.; PINTO, P. M. D. V.; ROLIM NETO, P. J. **Indicadores de produção mais limpa (P + L) numa Indústria Farmacêutica**. Pharm Technol, p. 56-66, 2005.

ALMEIDA, A. F.; MUSSI, F. C. Tabagismo: Conhecimentos, atitudes, hábitos e grau de dependência de jovens fumantes em Salvador Bahia. **Revista Escola de Enfermagem USP**, 40 (4):,2006.

ANSEL, H.C. POPOVICH, N. G. ALLEN, L. V. **Farmacotécnica Formas Farmacêuticas e sistemas de liberação de Fármacos**. 6. Edição São Paulo: Editorial Premier, 2000.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT/94: ISO 8402**. International Standartization Organization 8402 - "Quality Vocabulary". Disponível em: <<http://www.abnt.org.br>>. Acesso em: 11 mar 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14919**: Sistema de gestão da Qualidade – Setor farmacêutico – Requisitos para aplicação da NBR iso 9001:2000 em conjunto com as boas Práticas de fabricação para a Indústria farmacêutica BPF, 2002.

BASTOS, L. R.; PAIXÃO, I.; FERNANDES, L. M.; DELUIZ, N. **Manual para elaboração de Projetos e relatórios de pesquisa, Teses, Dissertações e Monografias** 5. ed. Rio de Janeiro: LTC. 2001.

BOEIRA, Sérgio Luis. **Atrás da Cortina de Fumaça**: tabaco, tabagismo e meio ambiente - estratégias da indústria e dilemas da crítica. 2000. 431f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2000.

BRASILEIRO FILHO; Geraldo. Bogliolo **Patologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução RDC nº. 210 4 de ago. Dispõe sobre atualização de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e dá outras providências. 2003. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/210rdc.pdf>>. Acesso em: 28 de março de 2009.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Portaria e RDC nº. 16 de março 1995. Dispõe de boas práticas de fabricação brasileira e dá outras providências. Disponível: <<http://www.anvisa.gov.br/institucional/anvisa/apresentacao.htm.pdf>>. Acesso 25 de novembro em 2009.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução nº. 1, de 29 de julho de 2005. D.O.U. 01.08.05, Dispõe sobre estabilidade dos medicamentos. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showActphp>>. Acesso em: 03 de novembro de 2009.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução RDC nº. 210 de 4 de agosto. 2003. Disponível em http://saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/novembrode2009>. Acesso em: 05 de outubro de 2009.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução RDC nº. 59 24 de Novembro de 2009. Dispõe sobre a implantação do sistema nacional de controle de medicamentos. Disponível em: <http://saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2009>. Acesso em 05 de outubro de 2009.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução RDC nº. 134 29 de maio 2003. Brasília, DF: ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União 02 de junho de 2003. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/210>>. acesso em: 15 de fevereiro de 2010.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Censo 2007. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>>. Acesso em: 22 dez. 2008.

BRASIL. **Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer**. Tabagismo: Ação Global para o Combate ao Tabagismo. Disponível em <http://www.inca.gov.br/tabagismo/ação_global_ao_combate_ao_tabagismo.pdf>. Acesso em: 16 de maio de 2009.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Resolução nº. 29 de julho de 2005. Definição de Medicamentos Similares e Medicamentos de Referência. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos/Publicacao/Medicamentos/Medicamento/Similar>>. Acesso em 03 de abril de 2010.

BRASIL. **Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer**, Apresentado em Tratado Internacional de Saúde Pública 1 S. L. 2004.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Portaria nº 442 de 13 de agosto de 2004. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/programa>>. Acesso em: 12 de fevereiro de 2010.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Ação Global Para o Controle do Tabaco: Por um Mundo sem Tabaco: Mobilização da Sociedade Civil / 2009. Global action to the tobacco control: for a world without tobacco: mobilization of. the civil society. <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/atualidades>>. Acesso em: 12 de junho 2009.

BRASIL. **Instituto Nacional do Câncer**. (Coordenação de prevenção e Vigilância) Brasil: Advertências Sanitárias nos produtos de tabaco. Rio de

Janeiro: Inca 2008. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 09 de janeiro de 2010.

BRASIL, INCA (2007). **O Programa de controle do tabagismo no Brasil: por trás da fumaça**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frame_set.asp?item=publicacoes/link/indice.htm>. Acesso em: 12 de novembro de 2008.

BRASIL, INCA (2008). **O Programa de controle do tabagismo no Brasil** Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset/item=publicacoes/link=indice.htm>>. Acesso em: 16 de março 2009.

BRASIL. **Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer**, Coordenação de prevenção e Vigilância. Prevalência de tabagismo no Brasil: dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. Rio de Janeiro; 2004 (16p) Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tabaco_inquerito_nacional>. Acesso em: abril 29 de 2009.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais – RENAME, 2008, Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rename_2008.pdf> Acesso em 22 de novembro de 2009.

BRASIL. INCA (2008) **Instituto Nacional do Câncer**. (Coordenação de prevenção e Vigilância) Brasil: Advertências Sanitárias nos produtos de tabaco 2009 Rio de Janeiro: Inca ,2008. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em 09 de janeiro de 2010.

BRASIL. INCA (2008) INCA (2009). **Programa Nacional De Controle Do Tabagismo**, disponível http://www.inca.gov.br/tabagismo/31_maios2004/tabag_brfolheto_04.pdf>. Acesso em: 12 de outubro de 2009.

BRASIL. INCA (2009) INCA **Relatório da OMS Sobre Epidemiologia Global De Tabagismo 2009** Disponível em <http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/OMS_Relatorio.pdf>. Acesso em: 14 de novembro de 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Controle do Tabagismo e outros fatores de risco de câncer, Modelo Logístico e avaliação** 2. ed. 2003 disponível em <http://www.se.gov.br/userfiles/arquivos/216/anexo_7_programa_nacional_do_tabagismo.pdf 2009>. Acesso em 19 de maio de 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tabagismo um grave problema de saúde pública Informações de Saúde, mortalidade**. Brasília, 2003, disponível: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em 18 de março de 2009.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer**. O Programa de controle do tabagismo no Brasil: por trás da fumaça. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tabagismo.asp?item=publicacoes&link/indice.htm>>. Acesso em 12 nov. 2008.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer.** Programa Nacional De Controle do Tabagismo, disponível <http://www.inca.gov.br/tabagismo/31maio2004/tabag_br_folheto_04.pdf>. Acesso em 12 de outubro de 2009.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer.** Relatório da OMS Sobre Epidemiologia Global de Tabagismo 2009 Disponível em <http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/OMS_Relatorio.pdf>. Acesso em 14 de novembro de 2009.

BRASIL, OMS, **Organização Mundial de Saúde** analisa controle do Tabagismo no mundo em 2008 disponível <http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view.asp?ID=1637>. Acesso em 16 de outubro de 2008.

BRUNTON, L. Laurence. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11. Ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, Brasil, 2006.

BULA BUP disponível em <<http://www.bulas.med.br/p/bup-17905.html>>. Acesso em: 02 e fevereiro de 2008.

CAVALCANTE, T. M. Tobacco control in Brazil: advances and challenges. **Revista Psiquiatria. Clínica**, São Paulo, v.32, n. 5, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php>. Acesso em: 22 de out 2009.

CONNORS, K.A.; AMIDON, G.L.; STELLA, V.J. **Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists** 2 ed. New York: John Wiley, p. 82-93, 1986.

CHAVES, M. Uso e dependência do tabaco. In: Bensenor IJM, Tiberio IF, Bernik M., Silveira. Silva FMS, Dorea EL, Lotufo PA, organizadores, **Medicina em ambulatório: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Sarvier: v.1. p. 62-72, 2006.

COTRAN. R. S.; KUMAR. V.; COLLINS T. ROBBINS **Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CUNHA G. H., JORGE, A. R. C.; FONTELES. M. M. F.; SOUSA, F. C. F.; VIANNA, G. S. B.; VASCONCELOS, S. M. M. **Nicotina e tabagismo** – Revista Eletrônica de Pesquisa Médica Artigo de Revisão- Volume 1 Outubro – Dezembro p.1-10 2007 Número 4 Disponível em <[http://www.fisfar.ufc.br/pesmed/index.php/rep/article /viewFile/169/163](http://www.fisfar.ufc.br/pesmed/index.php/rep/article/viewFile/169/163)>. Acesso em: 18 de março de 2010.

DELAZZERI, L. **Desenvolvimento de Métodos Para o Controle de Qualidade do Cloridrato de Bupropiona de Paroxetina em Farmácias Magistrais**. Dissertação de Mestrado, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 2004.

DIAS, I. L. T.; NETO, G. O.; MARTINS, J. L. S. Metodologias analíticas para a determinação da furosemda. **Revista Lecta**, v. 22, n. 1/2, jan./dez. 2004. (p. 19-26). Disponível em: <<http://www.saofrancisco.edu.br/edusf/publicações/RevistaLecta>>. Acesso em: 20 de Outubro de 2009.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4.ed. Atheneu Editora São Paulo Ltda, 1988.

FALCÃO, J.O; COSTA, J. C. C. O tabagismo em um município de pequeno porte: Um estudo etnográfico como base para geração de um programa de saúde Pública. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34 n.2 São Paulo p. 91-97, Fev 2008.

FERREIRA, P. O.; MEDEIROS, P. G. de; OLIVEIRA, L. M. de. Utilização do Controle Estatístico do processo para o Monitoramento do peso médio de cápsulas de tuberculostáticos: Um estudo de caso. In: **XXVIII Encontro Nacional De Engenharia De Produção A Integração de cadeias produtivas com a abordagem da manufatura sustentável**. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 13 a 16 de outubro de 2008. Disponível em <http://www.abepro.org.br/biblioteca/enegep2008_TN_STP_070_498_11972.pdf>. Acesso em: 02 de março de 2009.

FIOCCHI, CC.: MIGUEL, P.A.M. As dificuldades para a implantação da qualidade baseado nas Boas práticas de fabricação (BPF) em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: um estudo exploratório. **XXIII Encontro Nacional de Engenharia de Produção - Ouro Preto, MG p.21-2**, 2003.

FOCCHI, G. R. A.; BRAUN, I. M. Tratamento farmacológico do tabagismo. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32 (5) p. 259-266, 2005.

GEORGE, T. P.; O'MALLEY, S.S. **Currrent phamacological treatments for nicotine dependence**. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, v.25, 2004.

GIL. E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 2. ed. São Paulo: Editora Pharmabooks, 2008.

GOMES, M.J.V.M.; REIS, A. M. M.; **Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

GOODMAN, L. S; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 2007.

GLAXOSMITKLINE. Zyban. **Bupropiona**. Monografia. Rio de Janeiro, 2008. disponível em: <<http://www.psicosite.com.br/far/out/bula/zyban-b.htm>> acesso em 08 de outubro de 2008.

GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M.; **Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HAGGSTRAM, F.M., *et al.*, Tratamento do Tabagismo e Reposição Nicotínica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** V. 27 N.27, São Paulo SET, 2001.

HALTY, Luis Suarez. Abordagem de grupos especiais: idosos, Diretrizes para Cessação do Tabagismo, **Jornal Brasileiro de Pneumologia** 30 (Supl.2), 2004.

IGLESIAS, R., *et al.* Documento de Discussão, Saúde, Nutrição e População (HNP), **Controle do Tabagismo no Brasil, Departamento de Desenvolvimento Humano do Banco Mundial, Região da América Latina e do Caribe**, 2007. Disponível em <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Controle%20do%20Tabagismo%20no%20Brasil.pdf>> Acesso em: 18 de novembro de 2009.

IMMEL B.K. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. **Pharmaceutical Technology North America**, v25, n.7, p. 44-49, 2001.

ISOLAN, L. R. *et al.* Bupropiona para o tratamento da cessação do hábito de fumar. **Revista AMRIGS**, 44 (1,2): p.74-78, 2000.

JOHNSTON, J. A. *et al.* Pharmacokinetic optimization of sustained: release bupropion for smoking cessation. **Drugs**, v.62, Suppl. 2, p.11-24, 2002.

JOENBY, D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. **Drugs**, v.62, Suppl.2, 2002.

KAPPEL, Mateus Araújo e Rodrigues. O uso do gráfico de controle X e R no monitoramento do volume de envase de Refrigerante. **FAMAT em revista**-Número 10-Abril de 2008. <<http://www.famat.ufu.br/revista/revistaabril2008/artigos/ArtigoMateus Aurelia.pdf>>. Acesso em: 25 agosto 2009.

KIMBLE, M. A. K. *et al.* **Terapêutica Aplicada**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7. ed. 2005.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 15. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

KUME, H. **Métodos Estatísticos para Melhoria da Qualidade**. Trad Dário Ikuo Miyake., ver. Téc. de Alberto Wurdeler Ramos. São Paulo: Editora Gente, 1993.

KÜLKAMP. I. C. **A titulação potenciométrica em meio não aquoso é a técnica preconizada pela Farmacopéia Européia e pela Farmacopéia Britânica para o fármaco atenolol**. 183 páginas (Dissertação) Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2000.

KALCHER, K.; KERN, W.; PIETSCH, R. Cadmium and lead in the smoke of a filter cigarette. **The Science of the Total Environment**, 1993.

KATZUNG, Berttram G., **Farmacologia Básica e Clínica**, 8. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KIRCHENCHTEJN, C.; CHATKIN, J. Bupropiona: medicação de primeira Linha no Tratamento do tabagismo, art. 2005, Diretrizes para cessação do tabagismo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Brasília, v. 30, n. 2, p.1-76, ago, 2004.

LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert a e KANIG, Joseph L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica** Vol. II Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LARINI, L.; SALGADO, P.E.T. Gases In: LARINI L. **Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Manole, p.59-72, 1997.

LARINI, L. **Toxicologia dos praguicidas**. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1999.

LAPPERRE T.S, POSTMA,D.S. GOSMAN, M.M. Relação entre a duração da Cessação tabágica e a inflamação Brônquica na DPOC. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v.12 n.3, p.319-321, maio 2006.

LEVINE, David M; *et al.*, **Estatística: teoria e Aplicações**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2008.

LIMA, A. *et al.*, Aplicação do Controle Estatístico de Processo na Indústria Farmacêutica, Ver. **Ciência Farmácia Básica Aplicada**, V 27, N.3, p.177-187, 2006.

LERMAN C. *et al.*, Bupropion on Depression Symptoms In a Smoking Cessation Clinical Trial. **Psychol Addict behav**, p.362-364, 2004.

LEOPARDI, M. T. **Metodologia da Pesquisa na Saúde**. 2. ed Florianópolis, Editora UFSC, 2002.

LONGENECKER GL. **Drogas: ações e reações**. São Paulo: Market Books, 2002.

LONGHINI, Renata. **Avaliação de interação do ácido gálico frente a adjuvantes empregados e formas farmacêuticas sólidas**. 2006, 200 páginas, Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2006.

LOYD, V.*et al.* **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8. ed. São Paulo: Premier, 2007.

LIPPI, C. H. B.2003.; GODOY, I, Tabagismo e Pulmão: Epidemiologia, Dependência e Cessação. IN: CATÂNEO, A. J. M. Clínica cirúrgica. Rio de Janeiro: **Revista Internacional** p.233-238, 2003.

MARQUES, A.C.P.R *et al.* Consenso sobre Tratamento da Dependência de Nicotina. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 23, p.210-214, 2001.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de Medicamentos: Fundamentos, Aplicações, Aspectos Regulatórios e Perspectivas na Área Farmacêutica**. 2009.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. São Paulo, 2003. 117p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, 2003.

MALESUIK, M. D. *et al.* Desenvolvimento de teste de dissolução e estudo comparativo de comprimidos e cápsulas magistrais contendo anlodipino. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicadas**, v. 27, n.1, p.37-49, 2008 Disponível em < http://200.145.71.150/seer/indephp/Cien_Farm/article/view/359/344 Acesso em: 25 agosto. 2009.

MANADAS, R. Pina, M. E, Veiga F. A Dissolução in vitro na Previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de Liberação Modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** p.375-99, 2002.

MARQUES, M.R.C.; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de Métodos de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais. **Revista Analytica**, n. 1, p.48-51, 2002.

MACHADO, J.B; Lopes, M. H, Abordagem do Tabagismo na Gestação. **Scientia Médica**, Porto Alegre, v. 19, n. 2 p.75-80, abr/jun 2009.

MARTINS, Letícia Flores da Silva. **Controle de qualidade do cloridrato de sibutramina m teria-prima e cápsulas em farmácias magistrais e avalia o preliminar da estabilidade**. 2009. 151f. Disserta o (Mestrado) Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

MAZONI, C. G. *et al.* **A eficácia das interven es farmacológicas e psicossociais para o tratamento do tabagismo: revisão da literatura**. Estudos de Psicologia, 13 (2): p. 133-140, 2008.

MCROBBIE H.; LEE M. ZUNIPER Z. Nonnicotine pharmacotherapies for smoking cessation. **Respirat Med**. 2005. Disponível em: Acesso em: 14 de março de 2008.

MERCK, INDEX, **Dictionary_of_chemical_formulas/Merge/C8**. Disponível em: < http://en.wikipedia.org/wiki/Dictionary_of_chemical_formulas/Merge/C8, 2001 acesso em 19 de fevereiro de 2010.

MENEGOLA, Júlia. **Citalopram: desenvolvimento e valida o de métodos analíticos, perfil de dissolu o, separa o enantiomérica e estudo preliminar de fotoestabilidade para a forma farmac tica comprimido**.

2007, 178f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Farmácia/Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

MONTEZEUMA, P. F.; LARANJEIRA, R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. **Revista Brasileira de Psiquiatria** 23 (4), p.200-214, 2001.

MINAYO, M. C. S. **O Desafio do Conhecimento, Pesquisa Qualitativa em Saúde**, Editora Hucitec, 11. ed. São Paulo, 2008.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira psiquiatria**, v.21, p.24-40, 1999.

MORETTO, R.H, Garantia da Qualidade Coordena Boas Práticas de Fabricação nas Indústrias. **Revista Controle de Contaminação**, ano 5, n.36, p.24-40, 2002.

MORETTO. L. D. **Gerenciamento da produção para farmacêuticos**. São Paulo: RCN editora Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo; 2004.

NIAURA, R. Nonpharmacologic Therapy for Smoking cessation: Characteristics and Efficacy of Current Approaches. **The American Journal of medicine**. V. 121 . 4A, p.11-19, 2008.

OLIVEIRA, M. V. C. S., UCHOA, M. P. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** 30 – Supl. 2 cap 9 – agosto de 2004.

OLIVEIRA, M.V.C; SALES, M.P.U. Tabagismo Passivo. In Viegas, CAA. Diretrizes para a cessação do tabagismo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, upl. 2 p.65-71, 2004.

OGA, Seizi, *et al.* **Fundamentos de Toxicologia, terceira edição**. São Paulo: Atheneu Editora, 2008.

Otero, Ubirani Barros, *et al.* Ensaio Clínico Randomizado: Efetividade da Abordagem Cognitivo-Comportamental e Uso de Adesivos Transdérmicos de Reposição de Nicotina, na Cessação de Fumar, em Adultos Residentes no Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22 (2), p.439-449, fev, 2006.

PEIXOTO, SÉRGIO VIANA. Fatores associados ao índice de cessação do hábito de fumar em duas diferentes populações adultas. **Cadernos de Saúde Pública**, tabagismo V 23 n. 6, Rio de Janeiro, 2007.

PEREIRA, S, A. *et al.* Desafios da Química Analítica Frente às Necessidades da Indústria Farmacêutica. **Arte Química Nova**. Vol. 28, Suplemento p.107-111, 2005.

PEREIRA FILHO, W. R.; BARROCO, R. Gestão da qualidade na Indústria Farmacêutica. *In*: OLIVEIRA, O. J. (Org.). **Gestão da qualidade: tópicos avançados**. São Paulo: Thompson, p.211-215, 2004.

PINTO, Terezinha de Jesus Andreoli, KANEKO TELMA MARY, OHARA, MITSUKO TABA. **Controle Biológico e Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. São Paulo: Atheneu Editora, 2003.

PRESMAN, Sabrina; CARNEIRO, Elizabeth e GIGLIOTTI, Anatelice. Tratamentos não Farmacológicos para o Tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**. vol.32 no.5 São Paulo, p.267-275, Set./Out. 2005.

PRISTA, L. Nogueira. **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Porto: Fundação Calouste Gulbenkian, 2006.

PRADO, F. C.; RAMOS, J. VALLE, J. R. **Atualização Terapêutica**. 23. ed. São Paulo: Editora Artes Médicas, 2007.

PUGENS. Ana M; DONADUZZI. Carmen M.; MELO, Eduardo B. de. Controle de Qualidade Total e Equivalência Farmacêutica de Três Apresentações de Captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Vol. V (1), p.32-45, 2008.

RIBEIRO, AS. *et al.* Prevalência de tabagismo na Universidade Federal de São Paulo, 1996: dados preliminares de um Programa Institucional. **Revista Assistência Médica Brasil**. N. 45 (1), p.39-44, 1999.

ROSEMBERG, José. **Nicotina: droga universal**. 2004. Disponível em: <<http://.inca.gov.br/tabagismo/publicações/nicotina.pdf>>. Acessado em 16 de out. de 2009.

ROSEMBERG, J. **Tabagismo: Enfoques relevantes**. Fortaleza: Secretaria de Saúde do Ceará, 1999.

RODRIGUES, Leticia Norma Carpentieri; WATANABE. Sayuri Pereira e FERAZ, Humberto Gomes. Perfil de dissolução *in vitro* de comprimidos de primaquina disponíveis para tratamento de malária no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. N. 41(1), p.41-45, jan/fev. 2008.

RUBIN, Emanuel. *et.al.* **Patologia Bases Clínicas Patológicas da Medicina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVA, PENILDO, **Farmacologia**. 7. ed. Tio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVA, I. **Tabagismo: o mal de destruição em massa**, 2008. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/infantil/tabagismo.htm>>. Acesso em: 15 nov. 2008.

SACKEY J.A., RENNARD S. L. Patient information: Smoking cessation. In: Uptodate Software v.16.1, 2008.

SANTORO, Maria Inês Miritelo. **Introdução ao Controle de Qualidade de medicamentos** São Paulo: Atheneu, 1988.

SALGADO, P.E.T. Toxicologia dos metais In: OGA, Camargo Batistuzzo **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo: Monitorização Biológica, p 153-172, 1997.

SANTOS, R. S. **Conduta Inicial ao Paciente tabagista** – PrevFumo (Pneumologia/Unifesp) – Comissão de Tabagismo SPPT/SBTT, 2008.

SEGENREICH, D.; MATTOS P. Eficácia da Bupropiona no Tratamento do TDAH: uma Revisão Sistemática e Análise Crítica de Evidências. **Revista de Psiquiatria Clínica**, vol.31 n..3, 2004.

SEIBEL, S.D., **Dependência de Drogas**. 2. ed. São Paulo: Ateneu, 2009.

SCHENKEL, E.P., S.S. MENGUE 7 P. R. PETROVICK, ORG. **Cuidados com os Medicamentos**. 4 Ed. Florianópolis, Porto Alegre: Editora da UFSC, Editora da Universidade, UFRS., 2004.

SILVA, Celso A. R. Composição Química da Fumaça do Cigarro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. vol.30, **Diretrizes para cessação do tabagismo**, supl.2, São Paulo, Ago, 2004. Smoking cessation – Quit Smoking Today. Disponível em: < [http:// smoking. cessation.org](http://smoking.cessation.org)>. Acesso em: 18 de outubro de 2008.

SPADA, Celso; TREITINGER, Arício; SOUZA, Marlia. Prevalência do tabagismo em doadores de sangue da região serrana de Santa Catarina. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. vol. 28 no.1 p.19-23, São José do Rio Preto, Jan./Mar 2006.

STOLERMAN IP, JARVIS MJ. The Scientific case That Nicotine Is Addictive. **Psychopharmacology**. N. 117, p.2-10, 1995.

TARANTINO, Affonso Berardinelli. **Doenças Pulmonares**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2003.

TINÔCO. Ana Amélia Paulino. **Avaliação da contaminação por mercúrio em Descoberto – MG**. 2006. 63p. Tese (Doutorado) Faculdade de Engenharia/ Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2006.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 27th ed., Rockville: USP convention Easton, Mack, 2004.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 28th ed., Rockville: USP convention Easton, Mack, 2005.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 26 NATIONAL FORMULARY.

THOMPSON, Judith E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. São Paulo: Artmed, 2006.

TORRES, BLANCARD S. **Pneumologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2005.

USP 30 THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 30 ed., Rockville: USP convention Easton, Mack, 2007.

VALLE L. B. S; OLIVEIRA FILHO, R. M.; OGA, S. **Farmacologia Integrada**,3. ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2007.

VALLE, J. R.; PRADO, F. C.; RAMOS, J. **Atualização Terapêutica 2007**. 23. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007.

VIEGAS C. A. A.; REICHERT. J. **Boletim do Jornal Brasileiro de Pneumologia. Tratamento Medicamento**, Diretrizes para cessação do tabagismo, vol 30, suppl. 2 , S-36-40, São Paulo, Agosto de 2009.

VIEIRA. S. **Estatística para a Qualidade**: como avaliar com precisão a qualidade em produtos e serviços. Rio de Janeiro: Elsevier, 1999.

VOLKOW. N. D. Tobacco Addiction. **National Institute on Drug, Abuse Research Report**. Series 06: 4342, 2006.

WANCZINSKI. B. J. *et al.* Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500mg: Influência do amido 1500 na compressão direta. **Acta Scientiarum**. Maringá, v. 24, n. 3. p.649-655,. 2002.

WHO 2008 **Word no Tabaco** (World Health Organization). Disponível em <http://www.who.int/tobacco/wntd/2008/en/index.html> acesso em 12 de novembro de 2008.

WHO (World Health Organization). **Confronting the Tobacco Epidemic in the Era of Trade Liberalization**. Ao de expedição: 2003 (acessado em 28 de setembro de 2009).

ANEXOS

ANEXO 01


Nutrifarm

Saúde, uma questão de princípios.

7/11/2008
16:38:05
CERTIFICADO DE ANÁLISE DO CONTROLE DE QUALIDADE

Este documento representa a garantia de que este produto foi devidamente analisado e aprovado em nosso laboratório e portanto encontra-se em conformidade com as especificações dos órgãos federais, estaduais e municipais responsáveis.

Nota Fiscal : 8057

Nº Pedido : 8420

BUPROPIONA HCL (C1)

lote Original : A54018007(1) lote Fracionamento : A54018007/F1(1) Origem : PANAMÁ procedência : PANAMÁ fabricante : SANSH BIOTECH	Validade : 11/03/2011 Fabricação : 12/03/2008 Análise : 27/10/2008 Form. Moléc : C13H18ClNO.HCl Peso Moléc : 276,205	D.C.B. : 01558 C.A.S. : 31677-93-7 N.C.M. : 2922.39.90 D.C.I. :
---	--	--

Análises Realizadas pelo Distribuidor:

Teste :	Especificação :	Resultado :
Aspecto	Pó branco	De acordo
Solubilidade	Solúvel em água, etanol e em HCL 0,1N	De acordo
Conteúdo de Cloretos	12,6 - 13,1%	13,088
Teor	98,0 - 102,0% Base Anidra	99,6
Identificação	HPLC / I.R	De acordo
Água	Não mais que 0,5%	0,395
Pureza Cromatográfica	Cumpra testes 1 a 2.	De acordo

Armazenamento : MAZENAR EM RECIPIENTE HERMETICAMENTE FECHADO. MANTER EM LOCAL SECO E FRESCO.	Ficha de Segurança :	Referência : USP 27
---	-----------------------------	-------------------------------

Resultado : Aprovado (X)	Conclusão : Todos os resultados atendem as especificações
---------------------------------	--

Fonte: Cedido pela Farmácia de Manipulação Novaderma



Anexo 02



AVALIAÇÃO DO LAUDO DO FABRICANTE/FORNECEDOR			
Fornecedor: NUTRI FARM		Data avaliação: 06/12/08	Responsável: Arivaldo Suir
Produto: BUPROPIONA			
Avalie os seguintes critérios no laudo do fornecedor, respondendo sim ou não.			
		SIM	NÃO
1	As especificações técnicas estabelecidas pelo farmacêutico nas fichas de especificação técnica foram atendidas pelo fornecedor?	X	
2	O laudo de análise do fornecedor/fabricante está devidamente datado?	X	
3	Está assinado e com a identificação do nome do fabricante/fornecedor e do seu respectivo técnico com respectivo registro no conselho de classe?	X	
4	As referências bibliográficas utilizadas como fonte de informação são literaturas reconhecidas pela ANVISA?	X	
Verifique se o laudo do fabricante/fornecedor contém os seguintes itens:			
5	Nomenclatura*		
6	Nome científico*		
7	Nome popular*		
8	Sinonímia*		
9	Parte da planta utilizada*		
10	Forma do fitoterápico (pó, extrato seco, tintura, extrato fluido)*		
11	Nome do insumo farmacêutico e DCB, DCI ou CAS, quando aplicável	X	
12	Número do lote do fabricante	X	
13	Número do lote do fornecedor	X	
14	Número da ordem de fracionamento		X
15	Data de fabricação	X	
16	Data de validade	X	
17	Ensaio realizado	X	
18	Especificação para cada ensaio realizado, requisitos quantitativos e qualitativos com respectivo limite de aceitação	X	
19	Resultado de acordo com a especificação para cada ensaio realizado	X	
20	Referência para cada ensaio realizado	X	
21	Tipo de esterilização utilizada, se por radiação ou carga*		
22	Método de secagem*		
23	Orientações sobre amostragem, ensaios de qualidade, metodologias de análise e referência utilizada nos procedimentos de controle		X
24	Condições de armazenamento e precauções	X	
25	Periodicidade, quando couber, com que devem ser feitos novos ensaios de cada matéria-prima para confirmação das especificações farmacopéicas.		X

Em caso de fitoterápico

OBSERVAÇÕES:

Fonte: Farmácia de Manipulação Novaderma

ANEXO 03

CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DE QUALIDADE

02 ABR 2009

Autorização de Funcionamento M.S.: L01204-7 Autorização Especial de Funcionamento M.S.: L01204-7

Pagina 6/28

Insumo : **BUPROPIONE CLORIDRATO (C1) USP** NF. 023.123.02/04/2009

Lote : **A54007066 #4** Origem : **India** Fabrico : **04/12/2007**

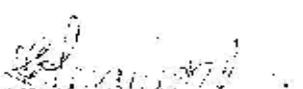
Fórmula : **C13 H18 ClNO.HCl** Procedencia : **India** Validade : **03/12/2011**

DCB : **01558** PM : **278,21**

Categoria Terapeutica : **ANTIDEPRESSIVO** CAS : **31677-93-7** Frac: **575036 16/02/2009**

Ensaio	Especificação	Resultado
DESCRIÇÃO	PÓ BRANCO. (USP)	DE ACORDO
SOLUBILIDADE	SOLÚVEL EM HCL 0,1 N. EM ÁGUA E EM ALCÓOL.	DE ACORDO
IDENTIFICAÇÃO	A) POR ESPECTRÓFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO. B) POR HPLC.	DE ACORDO
CONTEÚDO DE	CLORÍDIO: 12,6% - 13,1%.	12,74%
ÁGUA (K F.)	(EM CERCA DE 2g): MÁXIMO 0,5%.	0,05%
DOSEAMENTO	(POR HPLC): 98,0% - 102,0% BASE ANIDRA.	99,0%
DENSIDADE	APARENTE.	0,3639 g/ml
METAIS PESADOS	MÁXIMO 10 ppm.	< 10 ppm
CINZA SULFATADA	NÃO MAIS QUE 0,1%.	0,04%
SUBSTÂNCIAS	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE:	
	RELATADAS POR HPTLC:	NÃO DETECTADO
	(ENSAIO 1)	
	ÁCIDO M-CLOROBENZÓICO: NÃO SUPERIOR A 0,2%.	
	IMPUREZA INDIVIDUAL: NÃO SUPERIOR A 0,1%.	NÃO DETECTADO
	POR HPLC (ENSAIO 2)	
	IMPUREZA EM RRT 0,38: NÃO MAIS QUE 0,5%.	NÃO DETECTADO
	IMPUREZA EM RRT 0,58: NÃO MAIS QUE 0,1%.	NÃO DETECTADO
	IMPUREZA EM RRT 0,71: NÃO MAIS QUE 0,1%.	NÃO DETECTADO
	IMPUREZA EM RRT 0,78: NÃO MAIS QUE 0,1%.	NÃO DETECTADO
	IMPUREZA EM RRT 0,92: NÃO MAIS QUE 0,1%.	NÃO DETECTADO
	IMPUREZA EM RRT 1,14: NÃO MAIS QUE 0,1%.	0,05%
	IMPUREZA EM RRT 1,63: NÃO MAIS QUE 0,1%.	NÃO DETECTADO
	IMPUREZA EM RRT 2,30: NÃO MAIS QUE 0,1%.	NÃO DETECTADO
IMPUREZA EM RRT 2,74: NÃO MAIS QUE 0,1%.	NÃO DETECTADO	
IMPUREZA INDIVIDUAL DESCONHECIDA: NÃO SUPERIOR A 0,10%.	NÃO DETECTADO	
TOTAL DE IMPUREZAS (ENSAIO 1 + ENSAIOS 2): NÃO SUPERIOR A 1,0%.	0,05%	
TOTAL DE IMPUREZAS DESCONHECIDAS: NÃO SUPERIOR A 0,3%.	NÃO DETECTADO	
SOLVENTES	RESIDUAIS	NÃO DETECTADO
	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO: NÃO MAIS QUE 200 ppm.	
	ÁCIDO OXÁLICO: NÃO MAIS QUE 2000 ppm.	74 ppm
	METANOL: NÃO MAIS QUE 1000 ppm.	NÃO DETECTADO
MONOGRAFIA	USP 31 PÁG. 845, 1572 E 1573. LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE CUMPRE COM USP.	

Continua na Próxima Folha


 Dra. Cláudia Macagnoli Lima
 Farmacêutica Responsável


 Dra. Vera Lucia Marques Pereira
 Farmacêutica Co Responsável
 CRF-SP: 21.890

Fonte: DEG Importação de Produtos Químicos

Ata de acompanhamento de mala fiscal



DEG IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.
 Rua Junqueira 775 / 779 / 803 - Cep 04348-070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
 Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br

10/03/09

ANEXO 04

Tabela 2
Fatores para a construção de um gráfico de controle para variáveis

Tamanho de amostra	Para médias		Para desvios padrões		Para amplitudes		
	A_2	A_3	B_1	B_3	d_2	D_3	D_4
2	1,880	2,659	0	3,267	1,128	0	3,267
3	1,023	1,954	0	2,568	1,693	0	2,575
4	0,729	1,638	0	2,266	2,059	0	2,282
5	0,577	1,427	0	2,009	2,326	0	2,115
6	0,483	1,287	0,090	1,970	2,534	0	2,004
7	0,419	1,182	0,118	1,882	2,704	0,078	1,924
8	0,373	1,099	0,165	1,815	2,847	0,135	1,864
9	0,337	1,032	0,239	1,761	2,97	0,184	1,816
10	0,308	0,975	0,284	1,716	3,078	0,223	1,777
11	0,285	0,927	0,321	1,679	3,173	0,256	1,744
12	0,266	0,886	0,354	1,646	3,258	0,283	1,717
13	0,249	0,850	0,382	1,618	3,336	0,307	1,693
14	0,235	0,817	0,406	1,594	3,407	0,328	1,672
15	0,223	0,789	0,426	1,572	3,472	0,347	1,653
16	0,212	0,763	0,444	1,552	3,532	0,363	1,637
17	0,203	0,739	0,468	1,534	3,588	0,378	1,623
18	0,194	0,718	0,482	1,518	3,64	0,391	1,608
19	0,187	0,698	0,497	1,503	3,688	0,403	1,587
20	0,180	0,680	0,510	1,490	3,735	0,413	1,565
21	0,173	0,663	0,523	1,477	3,778	0,425	1,575
22	0,167	0,647	0,534	1,468	3,819	0,434	1,566
23	0,162	0,633	0,545	1,455	3,858	0,443	1,577
24	0,157	0,619	0,555	1,445	3,895	0,451	1,548
25	0,153	0,606	0,565	1,435	3,931	0,459	1,541

Fonte: Montgomery, D.C. Introduction to Statistical Quality Control, Wiley, 1991.

APÊNDICE

TABELAS COM OS RESULTADOS EXPERIMENTAIS

APÊNDICE 1

Tabela 01: Peso Médio dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona

Ref.	Similar 1	Similar 2	Similar 3	Similar 4	Similar 5	Similar 6	Similar 7	Similar 8	Similar-9	Similar 10	Similar 11
0,4135	0,4236	0,4242	0,4177	0,418	0,4158	0,4093	0,4158	0,4118	0,4178	0,4218	0,4091
0,4103	0,4216	0,4176	0,407	0,417	0,4215	0,4218	0,4215	0,426	0,4167	0,4163	0,4173
0,4104	0,4139	0,4159	0,4179	0,4127	0,4146	0,415	0,4146	0,4265	0,4215	0,4269	0,4116
0,4263	0,4207	0,4071	0,4192	0,414	0,4142	0,4138	0,4142	0,4126	0,4111	0,4141	0,409
0,4177	0,418	0,4143	0,413	0,4127	0,418	0,4198	0,418	0,4075	0,4097	0,4138	0,4162
0,423	0,4197	0,4195	0,4183	0,4085	0,4129	0,4196	0,4129	0,4102	0,413	0,4176	0,4171
0,4191	0,4143	0,407	0,423	0,4149	0,4166	0,4135	0,4166	0,41	0,4126	0,4196	0,4094
0,4215	0,4214	0,4269	0,4235	0,413	0,4174	0,4167	0,4174	0,4112	0,411	0,412	0,4256
0,4133	0,4261	0,4096	0,4206	0,414	0,408	0,4216	0,408	0,4177	0,4078	0,413	0,4164
0,4163	0,4145	0,4161	0,4103	0,4077	0,4194	0,4116	0,4194	0,4331	0,4128	0,4143	0,4069
0,4198	0,4125	0,4009	0,4156	0,4184	0,4167	0,417	0,4167	0,4097	0,4138	0,4179	0,4064
0,4197	0,4117	0,4277	0,4073	0,4131	0,4155	0,4123	0,4155	0,4295	0,4092	0,4215	0,4181
0,4182	0,4195	0,4276	0,4088	0,4184	0,4218	0,4092	0,4218	0,4243	0,4097	0,4133	0,4204
0,4135	0,4158	0,4116	0,427	0,4151	0,4116	0,4175	0,4116	0,4216	0,4197	0,4173	0,42
0,4152	0,4137	0,411	0,413	0,4168	0,4141	0,4172	0,4141	0,4221	0,4089	0,4179	0,4115
0,4213	0,4197	0,4155	0,4095	0,4234	0,4148	0,4165	0,4148	0,4179	0,4114	0,417	0,4073
0,413	0,418	0,4164	0,415	0,4133	0,4197	0,421	0,4197	0,4151	0,4112	0,4072	0,4134
0,4236	0,4173	0,4161	0,4184	0,465	0,4155	0,4143	0,4155	0,4344	0,4119	0,4213	0,4104
0,4223	0,415	0,4302	0,4059	0,4187	0,4112	0,4186	0,4112	0,4161	0,4152	0,413	0,4098
0,4206	0,4164	0,415	0,4128	0,4166	0,4152	0,4153	0,4152	0,4348	0,4192	0,4154	0,4171

APÊNDICE 2

Tabela 02: Dureza dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona

Ref. (Kgf)	Similar 1	Similar 2	Similar 3	Similar 4	Similar 5	Similar 6	Similar 7	Similar 8	Similar-9	Similar 10	Similar 11
12	16	16	6	16	16	16	16	16	16	16	16
16	16	16	8	16	16	16	16	16	16	16	16
16	16	7	8	9	16	16	16	16	16	16	16
16	16	16	8	16	16	16	16	16	16	16	16
16	16	16	6	9	16	16	16	16	16	16	14
16	16	16	8	16	16	16	16	16	16	16	16
16	16	16	7,8	16	16	16	16	16	16	10,5	16
16	16	16	8	16	16	16	16	16	16	16	16
16	16	16	7,5	16	16	16	16	16	16	16	16
16	16	16	8	16	16	16	16	16	16	16	16

Ref. Referência

Fonte: Testes Laboratoriais

APÊNDICE 3

Tabela 03: Friabilidade dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona

Ref.	Similar 1	Similar 2	Similar 3	Similar 4	Similar 5	Similar 6	Similar 7	Similar 8	Similar-9	Similar 10	Similar 11
0,4112	0,4266	0,4164	0,4199	0,4136	0,4078	0,4192	0,4224	0,4124	0,4129	0,4112	0,4278
0,4234	0,4201	0,4157	0,4198	0,4148	0,4141	0,4135	0,4191	0,4181	0,4266	0,4118	0,4173
0,4215	0,4186	0,4191	0,4116	0,412	0,4105	0,4186	0,42	0,4157	0,426	0,4219	0,4143
0,4262	0,4131	0,4176	0,4091	0,4186	0,4179	0,4066	0,4176	0,4165	0,4079	0,4139	0,4193
0,4169	0,4158	0,4087	0,4094	0,4091	0,4074	0,408	0,4181	0,415	0,4122	0,4165	0,419
0,4198	0,4248	0,4211	0,4081	0,4023	0,412	0,4238	0,417	0,4172	0,41	0,4231	0,4202
0,4113	0,4204	0,4177	0,4132	0,4146	0,4102	0,4157	0,4148	0,418	0,4117	0,4185	0,4212
0,414	0,4143	0,4086	0,4256	0,4142	0,4169	0,4189	0,4207	0,418	0,423	0,4094	0,4145
0,4136	0,4187	0,4026	0,4155	0,4015	0,4192	0,4172	0,4216	0,4193	0,4169	0,4221	0,4139
0,4228	0,4152	0,4254	0,4176	0,4141	0,4125	0,414	0,4176	0,416	0,4107	0,4122	0,418
0,4227	0,4178	0,4287	0,4209	0,4153	0,4114	0,4172	0,4097	0,4211	0,425	0,4195	0,4162
0,4184	0,4215	0,4251	0,4172	0,4082	0,4214	0,4186	0,4145	0,4141	0,4182	0,4101	0,4139
0,4209	0,4203	0,4129	0,421	0,4151	0,4183	0,4146	0,4175	0,4165	0,4336	0,4196	0,4229
0,4145	0,4146	0,4178	0,4162	0,4095	0,4079	0,4157	0,416	0,4126	0,4289	0,4077	0,4141
0,4225	0,4169	0,4276	0,4154	0,4149	0,4267	0,4175	0,4157	0,4095	0,4107	0,4118	0,4078
0,4165	0,4222	0,4113	0,426	0,4133	0,4099	0,4137	0,4099	0,4231	0,4226	0,408	0,4173
0,4192	0,4125	0,4139	0,4106	0,4187	0,4213	0,4093	0,4224	0,4211	0,4331	0,4133	0,4143
0,42	0,4172	0,411	0,4207	0,4117	0,4123	0,4136	0,4146	0,423	0,4342	0,4069	0,4217
0,4246	0,4222	0,4185	0,4223	0,4273	0,4275	0,4151	0,4123	0,4158	0,4189	0,4186	0,423
0,4213	0,4157	0,4188	0,4251	0,4121	0,404	0,4154	0,4132	0,421	0,416	0,4158	0,4188

Ref. Referência

Fonte: Testes Laboratoriais

APÊNDICE 4

Tabela 04: Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Bupropiona

Ref.	Similar 1	Similar 2	Similar 3	Similar 4	Similar 5	Similar 6	Similar 7	Similar 8	Similar-9	Similar 10	Similar 11
0,479	0,402	0,625	0,644	0,539	0,445	0,418	0,372	0,372	0,415	0,285	0,398
0,474	0,413	0,418	0,565	0,45	0,467	0,407	0,374	0,347	0,412	0,28	0,384
0,484	0,421	0,58	0,602	0,622	0,516	0,433	0,389	0,368	0,432	0,277	0,409
0,441	0,426	0,5	0,693	0,547	0,457	0,429	0,382	0,328	0,389	0,279	0,405
0,434	0,417	0,612	0,587	0,544	0,491	0,418	0,387	0,352	0,418	0,288	0,415
0,447	0,45	0,514	0,633	0,504	0,478	0,410	0,393	0,342	0,415	0,273	0,4

Ref. Referência

Fonte: Testes Laboratoriais