



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA



POLIANE CRISTINE DA SILVA

**MEDICAMENTOS CONTENDO CLORIDRATO DE DONEPEZILA PARA  
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

OURO PRETO

2022

POLIANE CRISTINE DA SILVA

**MEDICAMENTOS CONTENDO CLORIDRATO DE DONEPEZILA PARA  
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Ouro Preto, pela disciplina de Elaboração de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC II).

Docente: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela

OURO PRETO

2022

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S586m Silva, Poliane Cristine da.

Medicamentos contendo cloridrato de donepezila para tratamento da doença de Alzheimer. [manuscrito] / Poliane Cristine da Silva. - 2022.  
37 f.: il.: color., tab..

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Alzheimer, Doença de. 2. Medicamentos - Administração. 3. Donepezila. I. Ruela, André Luís Morais. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.894

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Poliane Cristine da Silva**

Medicamentos contendo cloridrato de donepezila para tratamento da doença de Alzheimer

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel

Aprovada em 22 de junho de 2022

### Membros da banca

Doutor - André Luís Morais Ruela - Orientador (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Doutor - Wander de Jesus Jeremais - (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Doutor - Raquel Silva Araújo - (Universidade Federal de Ouro Preto)

André Luís Morais Ruela, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 24/06/2022



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 24/06/2022, às 15:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0351362** e o código CRC **E0A92C1F**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Ele: Deus, que me permitiu chegar a esse momento e só Ele sabe como esperei por esse dia. Toda honra e toda glória a ti, Senhor! Aos meu pais, pelo apoio ao longo da minha vida, sempre incentivando minha curiosidade pelo conhecimento, incorrendo em sacrifícios financeiros para priorizar a minha formação. A minha irmã que além de me inspirar, me deu todo o suporte em mais um passo da minha vida. A Dorrarn, Neusa e Flávio que sempre estiveram ao meu lado me incentivando e apoiando ao longo dessa jornada e se tornaram família. A vó Maria pelas orações, incentivo e apoio. Um agradecimento especial para os meus amigos de longa data que sempre estiveram ao meu lado: Alex, Kênia e Thaís, vocês fazem parte dos meus pilares. A Bruna, por nunca ter soltado a minha mão e ter se tornado uma irmã que a UFOP me deu. Gratidão a elas: Isadora, Sarha, Paula, Talita, Suelen, Luna e Andréia pela convivência, compartilhamento de ideias, troca de experiências e risadas. A Cris, Daiana, Elisângela e Amanda, obrigada pela amizade e apoio sempre. Aos meus tios, primos, afilhados, padrinhos, sobrinhas do coração, compadres, amigos(as) de Diogo, mães e avós do coração e a família de Ferreira e Zita que incentivam diariamente minhas conquistas, minha enorme gratidão. A Lacívia que está sendo essencial nessa fase final e que tenho um enorme carinho e gratidão por tudo que está fazendo por mim. Um agradecimento especial ao meu professor orientador André Luis Morais Ruela, obrigada pelos ensinamentos e paciência, bem como os demais docentes da UFOP que fizeram parte do meu aprendizado. E por último minha eterna gratidão a gloriosa Escola de Farmácia de Ouro Preto, por todo o aprendizado e momentos únicos vividos nela!

**A VOCÊS: O MEU MUITO OBRIGADA!!!**

## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença de evolução lenta e progressiva que perturba as funções mentais vitais, levando à demência, termo usado para indicar que um indivíduo perdeu a capacidade de raciocinar, julgar e lembrar, deixando-a incapaz de realizar suas atividades diárias. A DA é a causa mais comum de demência que leva a degeneração ou até mesmo a morte dos neurônios e suas conexões. O maior fator de risco para a DA é a idade avançada. A doença se manifesta lentamente e vai se agravando ao longo do tempo. Não há cura até o momento para a DA, porém atualmente existem alguns medicamentos que retardam a sua evolução, como os medicamentos que contêm o cloridrato de donepezila. Para isso, elaborou-se esta revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos contendo cloridrato de donepezila, produzidos industrialmente e com registro ativo no Brasil, e indicados para o tratamento da DA, bem como seus processos produtivos. O levantamento dos dados foi feito a partir das seguintes plataformas: *Science Direct*, Bireme e Scielo e utilizados os seguintes termos: características físico-químicas; características biofarmacêuticas; cloridrato de donepezila; produção industrial; comprimidos revestidos. A partir do levantamento realizado, verificou-se que a donepezila está disponível em dois medicamentos comerciais: cloridrato de donepezila (monodroga) e cloridrato de donepezila em associação com memantina, sendo indicados em diferentes estágios da DA. Evidenciou-se que a produção do comprimido de cloridrato de donepezila é realizada por compressão direta, devido a sua baixa dosagem (5 e 10 mg), valendo-se de excipientes como a celulose microcristalina que favorece a compressão direta, exigindo menor tempo e operações unitárias no processo. Além disso, é de extrema importância para a indústria farmacêutica produzir medicamentos genéricos e similares contendo cloridrato de donepezila, intercambiáveis com o medicamento referência, pois permite um maior acesso ao medicamento a população no geral.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer; características físico-químicas; características biofarmacêuticas; cloridrato de donepezila; compressão direta; produção industrial; comprimidos revestidos.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a slow and progressive disease that disturbs vital mental functions, leading to dementia, a term used to indicate that an individual has lost the ability to reason, judge and remember, leaving him unable to carry out his tasks. daily activities. AD is the most common cause of dementia that leads to degeneration or even death of neurons and their connections. The biggest risk factor for AD is advanced age. The disease manifests slowly and gets worse over time. There is currently no cure for AD, but there are currently some drugs that delay its development, such as drugs that contain donepezil hydrochloride. For this, this narrative literature review was prepared on drugs containing donepezil hydrochloride, industrially produced and with active registration in Brazil, and indicated for the treatment of AD, as well as their production processes. Data collection was carried out using the following platforms: Science Direct, Bireme and Scielo, using the following terms: physicochemical characteristics; biopharmaceutical characteristics; donepezil hydrochloride; industrial production; coated tablets. From the survey carried out, it was concluded that the compression of the donepezil hydrochloride tablet is carried out by direct compression, which is an advantageous process for the industry, since it requires less time and few unit operations in the process. In addition, it is extremely important for the pharmaceutical industry to produce generic and similar drugs containing donepezil hydrochloride, interchangeable with the reference drug, as it allows the population of different socioeconomic classes greater access to the drug.

**Keywords:** Alzheimer's disease; physicochemical characteristics; biopharmaceutical characteristics; donepezil hydrochloride; direct compression; industrial production; coated tablets.

## SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE DE TABELAS .....	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVO GERAL .....	13
2.1 Objetivos específicos .....	13
3. METODOLOGIA .....	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	15
4.1 Doença de alzheimer e tratamento .....	15
4.2 Donepezila .....	20
4.3 Formulações e processos produtivos .....	22
4.4 Aspectos biofarmacêuticos.....	24
4.5 Embalagem farmacêutica .....	28
4.6 Estabilidade intrínseca da donepezila .....	29
4.7 Operações unitárias.....	29
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	33
REFERÊNCIAS.....	34

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diferentes regiões do cérebro, com as áreas mais afetadas pela DA.....	17
<b>Figura 2.</b> Estrutura química da donepezila.....	20
<b>Figura 3.</b> Ensaio de dissolução usando o aparato pá, sendo o ponto de amostra indicado em A.....	27

## ÍNDICE DE TABELAS

- Tabela 1.** Medicamentos contendo a associação da donepezila (cloridrato) com memantina na forma farmacêutica comprimidos revestidos com registro ativo no Brasil..... 22
- Tabela 2.** Medicamentos contendo donepezila (cloridrato) na forma farmacêutica comprimidos revestidos com registro ativo no Brasil..... 23
- Tabela 3.** Excipientes usados nos medicamentos contendo donepezila (cloridrato) em associação ou monodroga nas formas farmacêuticas comprimido revestido..... 31

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
APP	Proteína precursora de amiloide
APP	Proteína precursora do amilóide
CDR	Clinical Dementia Rating
CEAF	Componente especializado da assistência farmacêutica
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
DA	Doença de Alzheimer
DCB	Denominação comum brasileira
DCI	Denominação comum internacional
DPH	Cloridrato de donepezila
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
FAD	Familial Alzheimer's Disease
FDA	Food and drug administration
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
I-ChE	Inibidores de colinesterase
IFA	Insumo farmacêutico ativo
LOAD	Late Onset Alzheimer's Disease
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
NFTs	Neurofibrilares
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVC	Policloreto de vinila
PVDC	Cloreto de polivinilideno
rbc-AChE	Acetilcolinesterase da membrana eritrocitária
RDC	Resolução da diretoria colegiada
RENAME	Relação nacional de medicamentos essenciais

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência, representando aproximadamente 80% de todos os casos confirmados. Ela é também a principal forma de demência diagnosticada em pacientes com mais de 65 anos, caracterizando-se como a DA de início tardio. Em 2050, estima-se que o número de pessoas com demência deve chegar a 152 milhões. À medida que a expectativa de vida continua a aumentar, espera-se que a incidência de demência aumente também, especialmente em comunidades de baixa e média renda, em razão ao difícil acesso a medicamentos por essas classes socioeconômicas. (SUTTHAPITAKSAKUL *et al.*, 2021; DALMAGRO *et al.*, 2020).

A etiologia da DA não está totalmente elucidada. Até o momento não existem medicamentos eficazes disponíveis para interromper ou reverter a destruição dos neurônios. Os medicamentos disponíveis aliviam principalmente a disfunção cognitiva típica dos pacientes. A *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos aprovou quatro medicamentos para tratar a DA. Com base em seu mecanismo de ação, estes medicamentos são classificados como três inibidores de colinesterase (I-ChE) e um antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Os medicamentos da classe dos I-ChE incluem a donepezila, galantamina e a rivastigmina, que previnem a degradação da acetilcolina (ACh). Esses fármacos foram desenvolvidos para regular a função cognitiva. Outro agente terapêutico, a memantina, um antagonista do receptor NMDA, é responsável pelo bloqueio do receptor, resultando na proteção do neurônio contra a liberação excessiva de glutamato. A combinação de duas classes de medicamentos, incluindo donepezila e memantina também foi aprovada, inclusive no Brasil. Entretanto, todos os quatro fármacos são responsáveis por vários efeitos colaterais e apenas retardam a evolução da doença, sendo que a maioria dos pacientes precisa fazer uso concomitante de mais medicamentos, fator que contribui para a exacerbação dos efeitos adversos e baixa adesão ao tratamento (AMOAHA *et al.*, 2015; CARACI *et al.*, 2018; SCHELTENS *et al.*, 1992; SUTTHAPITAKSAKUL *et al.*, 2021).

Deste modo, os tratamentos disponíveis atualmente no mercado focam nas hipóteses colinérgica e glutamatérgica, sendo associado a outros medicamentos que auxiliam no controle parcial de diversos sintomas, como agitação, depressão, alucinações e delírios, que são mais frequentes com a progressão da enfermidade. Embora, grandes esforços tenham sido realizados para a compreensão e tratamento da DA, a terapia atual está longe de ser satisfatória. A terapia medicamentosa para DA pode ser dividida em quatro níveis: (1) tratamentos específicos,

destinados a reverter os processos fisiopatológicos que levam à morte neuronal e demência; (2) abordagens preventivas, destinadas a retardar o início da demência ou prevenir o declínio cognitivo, uma vez iniciado o progresso da DA; (3) terapia sintomática, destinada a restaurar parcial ou temporariamente as habilidades cognitivas, funcionais e comportamentais em pessoas com demência; (4) terapia adjuvante, destinada a tratar manifestações não cognitivas de demência, como a depressão, psicose, agitação psicomotora, agressão e distúrbios do sono (FORLENZA, 2005; FALCO, ANNA *et al.*, 2015; SERENIKI *et al.*, 2008).

O diagnóstico de demência relacionada à DA deve ser feito de acordo com diretrizes aceitas, como o DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) e a CID-11 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde). Após a realização do diagnóstico, o cloridrato de donepezila é indicado para o tratamento sintomático da DA, principalmente leve e moderada. Este fármaco é um inibidor reversível e seletivo da acetilcolinesterase, que atua principalmente na colinesterase no cérebro. Quimicamente, o fármaco é conhecido como cloridrato de  $(\pm)$ -2,3-diidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona. O cloridrato de donepezila também é comumente mencionado na literatura farmacológica como E2020. Sua fórmula molecular é  $C_{24}H_{29}NO_3HCl$  e seu peso molecular é 415,96 g/mol, apresentando-se como um pó branco cristalino totalmente solúvel em clorofórmio, solúvel em água e em ácido acético glacial, muito pouco solúvel em etanol e em acetonitrila. É praticamente insolúvel em acetato de etila e n-hexano. Acredita-se que o cloridrato de donepezila exerça seus efeitos terapêuticos aumentando a função colinérgica, pois as teorias atuais sobre a etiologia patológica dos sinais e sintomas cognitivos da DA atribuem parte disso a uma deficiência na neurotransmissão colinérgica. Assim, o uso de donepezila aumenta a concentração de acetilcolina, o que ocorre devido à inibição reversível da hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinesterase. Não há evidências de que donepezila altere o curso do processo de demência subjacente. O cloridrato de donepezila é adequado para administração oral e deve ser tomado à noite antes de dormir. Deve ser tomado por via oral uma vez por dia. Doses clinicamente eficazes em pacientes com doença leve a moderadamente grave variam de 5 a 10 mg. A dose de 10 mg é a dose clinicamente eficaz nos pacientes com doença moderadamente grave a grave. No geral, a dose inicial é de 5 mg/dia e pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4 a 6 semanas (RANG & DALE, 2020, p. 195 e p. 519).

Este trabalho buscou elaborar uma revisão narrativa de modo a demonstrar os medicamentos com registro ativo no Brasil contendo cloridrato de donepezila, bem como suas formulações e processos produtivos, a fim de discutir alguns aspectos relacionados à qualidade e ao acesso a estes medicamentos. Além disso, foi possível constatar que o cloridrato de

donepezila é um tratamento de primeira escolha em pacientes com a DA nos diferentes estágios da doença, sendo uma das poucas estratégias terapêuticas aprovadas por agências reguladoras para reduzir a progressão desta doença.

## **2. OBJETIVO GERAL**

Elaborar uma revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos contendo cloridrato de donepezila, produzidos industrialmente e com registro ativo no Brasil, e indicados para o tratamento da DA.

### **2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Apresentar as características físico-químicas e biofarmacêuticas do fármaco cloridrato de donepezila;
- Fazer levantamento bibliográfico na página eletrônica da Anvisa sobre os medicamentos com registro ativo contendo cloridrato de donepezila (em associação ou não);
- Realizar uma discussão sobre o uso destas formulações contendo donepezila no tratamento da DA, incluindo via de administração e efeitos adversos;
- Analisar criticamente as formulações e seus componentes, bem como seus processos produtivos.

## 2. METODOLOGIA

Foi elaborada uma revisão de literatura do tipo narrativa sobre os medicamentos contendo cloridrato de donepezila disponíveis no Brasil para tratamento da DA. Para isso, foram realizadas buscas em bases de dados (*Science Direct*, Bireme e Scielo) e utilizados os seguintes termos em associação, nas línguas portuguesa e inglesa, nos mecanismos de buscas: características físico-químicas; características biofarmacêuticas; cloridrato de donepezila; produção industrial; comprimidos revestidos.

Buscas foram realizadas na página eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), de modo a acessar informações sobre os medicamentos produzidos no país (com um ativo ou em associação) e com registro ativo, tal como medicamentos indicados como referência, classe regulatória (medicamentos genéricos, similares e referências), composições qualitativas das formulações, formas farmacêuticas, indicações, via de administração e embalagens primárias. Os dados foram compilados e analisados para subsidiar uma discussão a cerca dos medicamentos contendo cloridrato de donepezila disponíveis no Brasil.

De forma complementar, portarias, diretrizes e documentos do Ministério da Saúde sobre o tratamento da DA foram consultados e incluídos nesta revisão narrativa. Livros das áreas de farmacologia e tecnologia farmacêutica, também foram incluídos como fonte de informações.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 DOENÇA DE ALZHEIMER E TRATAMENTO

A Portaria Conjunta Nº 13, de 28 de novembro de 2017, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DA (BRASIL, 2017). Esta Portaria define que:

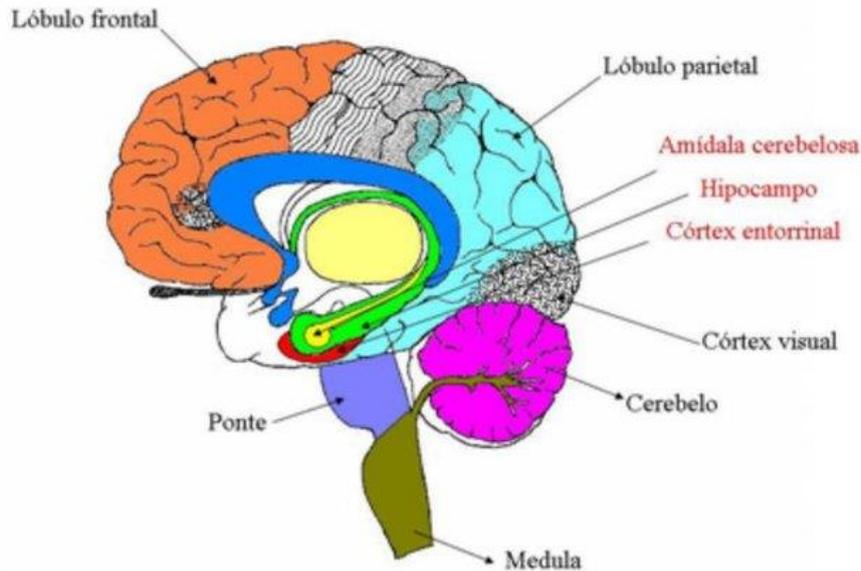
A DA é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As suas alterações neuropatológicas e bioquímicas podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou nos sistemas neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente afetados, indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém, sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais, mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico córtico-basal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico. Além da degeneração do sistema colinérgico, ocorre também aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico no córtex cerebral e hipocampo ao longo da evolução da DA.

A DA é caracterizada pelo comprometimento progressivo da memória e de outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social. Distúrbios de memória afetam o processo de aprendizagem e recordação. A aquisição de novas informações diminui, piorando progressivamente até que não haja mais novos aprendizados. Embora haja alguma preservação da memória distante, nos estágios iniciais, a perda de memória é global na evolução da DA. O indivíduo fica progressivamente impossibilitado de realizar as atividades da vida diária (trabalho, lazer, vida social) e cuidar de si (cuidar da própria higiene pessoal, vestir-se, alimentar-se) e torna-se dependente do cuidador. Na doença avançada, observa-se a tríade afasia, apraxia e agnosia, caracterizada pela perda significativa da linguagem, da capacidade de desempenhar tarefas e de nomear pessoas e objetos. Alterações psíquicas e comportamentais, tais como psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade, estão presentes em até 75% dos casos, em algum estágio da evolução da demência, causando grande desgaste para os cuidadores, e necessitando de intervenções farmacológicas pontuais. Ao longo do curso evolutivo, diferentes mecanismos de neurodegeneração preponderam nas distintas regiões cerebrais acometidas, de acordo com a idade do paciente e dos fatores de risco presentes.

As vias neurais pertencentes ao sistema colinérgico e suas conexões são preferencialmente atingidas na DA. As alterações cerebrais características da DA são as placas senis (ou neuríticas) e os emaranhados neurofibrilares. As placas senis resultam do metabolismo anormal da proteína precursora do amilóide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo  $\beta$ -amilóide; os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína tau. Estas alterações ocorrem, desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro parahipocampal, consideradas estruturas essenciais para os processos de memória. Com a evolução da doença, o processo degenerativo se espalha para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos. (FORLENZA, 2005)

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) realizado juntamente com a associação internacional de DA, existem em todo o mundo cerca de 35 milhões de pessoas com algum tipo de demência, porém a cada 20 anos, este número poderá dobrar, havendo a possibilidade de atingir 152 milhões no ano de 2050, aumentando a predisposição ao desencadear a DA, pois a idade avançada é um fator de predisposição para a doença. Atualmente, podem ser diferenciadas duas formas de DA: a DA de início tardio (LOAD - do inglês, *Late Onset Alzheimer's Disease*) e a DA familiar (FAD - do inglês, *Familial Alzheimer's Disease*). A FAD é caracterizada por ser de surgimento prematuro, e, por isso também é chamada de DA de início precoce (do inglês, *Early Onset Alzheimer's Disease*), ocorrendo antes dos 60 anos, com uma forte componente genética (transmissão mendeliana autossômica dominante), e representando de 1% a 6% de todos os casos de DA. Já a LOAD, a forma mais comum da doença, é caracterizada por ser de advento tardio (após os 60 anos) e possui um arquétipo muito complexo. Ambas as formas da doença são definidas pelas mesmas características patológicas, principalmente o decréscimo das funções cognitivas, afetando, sobretudo, a memória recente, a linguagem, a capacidade de julgamento, a atenção e as funções executivas. A Figura 1 mostra um esquema das diferentes regiões do cérebro, com as áreas mais afetadas pela DA destacadas em vermelho. Apesar da grande quantidade de esforços clínicos e científicos para encontrar uma cura para esta doença, atualmente não existe um tratamento eficaz que interrompa definitivamente esta patologia. (DE FALCO et al., 2016; LEBRÃO et al., 2005)

Figura 1. Diferentes regiões do cérebro, com as áreas mais afetadas pela DA



Fonte: FALCO, Anna; 2015.

Segundo SUTTHAPITAKSAKUL e colaboradores (2021), atualmente, a etiologia da DA permanece obscura. Existem duas marcas patológicas principais da DA, que incluem emaranhados neurofibrilares (NFTs) e placas de proteínas beta amiloide ( $A\beta$ ). Os NFTs são gerados no interior dos neurônios por meio da fosforilação anormal das proteínas tau, que estão envolvidas na montagem dos microtúbulos, enquanto  $A\beta$  placas são originárias da clivagem anormal da proteína precursora de amiloide (APP) na via não amiloidogênica. Acredita-se que a deposição de NFTs e  $A\beta$  placas, excitotoxicidade do glutamato e inflamação são as principais causas da morte de células neuronais. Até o momento, não existem medicamentos eficazes disponíveis para interromper ou reverter a destruição dos neurônios. Os medicamentos disponíveis aliviam principalmente a disfunção cognitiva típica dos pacientes com DA.

Ainda de acordo com SUTTHAPITAKSAKUL *et al.*, (2021), a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos aprovou atualmente quatro medicamentos para tratar a DA. Com base em seu mecanismo de ação, eles podem ser divididos em inibidor da esterase de colina (I-ChE) e antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Os medicamentos promissores estão na classe dos I-ChEs, incluindo fármacos como a donepezila, galantamina e a rivastigmina, que previnem a degradação da acetilcolina (ACh). Esses medicamentos foram hipotetizados como responsáveis pela regulação da função cognitiva. Outro agente terapêutico, a memantina, um antagonista do receptor NMDA, é responsável pelo bloqueio do receptor, resultando na proteção do neurônio contra a excreção excessiva de glutamato. A associação de

duas classes de medicamentos, incluindo donepezila e memantina, também foi aprovada, inclusive no Brasil.

Em 1983, a donepezila foi desenvolvido nos Laboratórios de Pesquisa Tsukuba, Eisai Co., Ltd., Japão, para superar as limitações dos I-ChEs de primeira geração, como a fisostigmina e a tacrina. Embora esses fármacos melhoram moderadamente os pacientes com função cognitiva, perfis farmacocinéticos fracos da fisostigmina e hepatotoxicidade da tacrina ainda são limitações significativas para seu uso. O desenvolvimento é baseado na hipótese colinérgica; acreditava-se que a deficiência de inervação colinérgica no prosencéfalo basal está muito relacionada à perda incomum de memória e função cognitiva em pacientes com DA. Como o composto resultante tinha uma meia-vida longa com inibição moderada da atividade da acetilcolina esterase (AChE), vários derivados da indanona foram sintetizados. Dentre eles, o E2020 (ou cloridrato de donepezila; DPH) foi descoberto e lançado em 1997, em Atlanta, nos Estados Unidos. O DPH é um I-ChEs de segunda geração, com inibição altamente seletiva da AChE sobre a butirilcolinesterase, evitando assim a quebra da ACh nas sinapses do sistema nervoso central e periférico. Aumenta a função cognitiva de pacientes com sintomas leves a moderados de DA sem hepatotoxicidade. (SUTTHAPITAKSAKUL *et al.*, 2021).

O tratamento deve ser iniciado tão logo seja feito o diagnóstico, o qual pode ser realizado através de testes de desempenho cognitivo. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é o exame utilizado atualmente para avaliar parâmetros cognitivos, tais como orientação temporal e espacial, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual. Seu resultado, também chamado de score, é descrito por números de zero a 30, onde o zero corresponde ao comprometimento cognitivo grave e o 30 indica melhor capacidade cognitiva. A escolaridade está associada com o MEEM, justamente por este teste estar relacionado a fatores cognitivos, atenção e cálculo. Além do MEEM, outro teste que pode ser utilizado para avaliar o grau de demência é o *Clinical Dementia Rating* – CDR. O CDR avalia os níveis de cognição e comportamento, relacionado às atividades exercidas na rotina diária. Este teste está categorizado em seis classes: memória, orientação, julgamento e soluções de problemas, relações comunitárias, atividades no lar e de lazer e cuidados pessoais, sendo que cada uma dessas categorias deve ser classificada como: 0 – nenhuma alteração; 0,5 – questionável; 1 – demência leve; 2 – demência moderada; e 3 – demência grave. (SAKAE *et al.*, 2020)

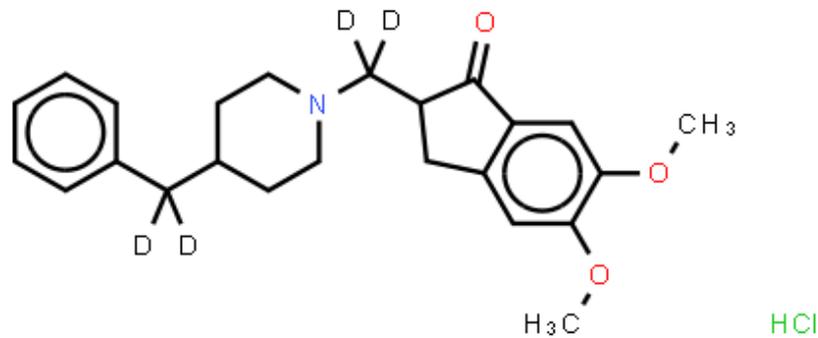
Os inibidores das colinesterases de segunda geração (donepezila, rivastigmina, galantamina) apresentam propriedades farmacológicas semelhantes, muito embora algumas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas os diferenciam entre si. Os efeitos dos inibidores das colinesterases ocorrem em uma janela terapêutica de 30% a 60% de inibição da enzima, promovendo aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, além de atuarem na disfunção neuronal secundária à patologia e estabilizam ou lentificam o declínio cognitivo,

funcional e comportamental. Tais percentuais são geralmente atingidos nas doses terapêuticas usuais, com eventual piora em níveis mais altos de inibição. Os perfis de efeitos colaterais dessas drogas são também semelhantes, apresentando em geral boa tolerabilidade. (FORLENZA, 2005)

O uso da donepezila para o tratamento da DA leve e moderada gerou melhorias significativas em comparação com o tratamento de escolha no passado (tacrina). O principal objetivo nessa fase é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos. Contudo, o uso da tacrina está associado ao elevado risco de hepatotoxicidade, observada em 30% a 50% dos casos. A necessidade de monitorização da função hepática, ao lado de uma maior dificuldade posológica (quatro tomadas diárias), fez com que a tacrina caísse em desuso (FORLENZA, 2005). De acordo com a literatura, a donepezila é o fármaco mais indicado para o tratamento da DA no mundo, por atravessar a barreira hematoencefálica, chegando ao cérebro em uma concentração maior que a do plasma, trazendo, dessa forma, benefícios aos pacientes com DA. Além do mais, se destaca por apresentar uma toxicidade mais baixa relativamente aos demais anticolinesterásicos. Diante disso, a donepezila é melhor tolerada, pois sua dosagem é única, apesar de causar os efeitos colaterais característicos dos inibidores da AChE, como náusea, diarreia, constipação, dor de cabeça, tontura, perda de peso, distúrbios do sono e complicações estomacais. (ZAMBRANO *et al.* 2019).

## 4.2 DONEPEZILA

Figura 2- Estrutura química da donepezila



Fonte: Alchemy Pharm

Quimicamente, o fármaco é denominado cloridrato de ( $\pm$ )-2,3-diidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona. É um derivado de piperidina que possui um grupo amina terciária (figura 2) com pKa 8,9, tendo sido aprovado em 1996 e disponível para uso clínico a partir de 1997. A fórmula molecular do sal cloridrato é  $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$  e seu peso molecular é 416,0 g/mol, enquanto a base livre possui peso molecular de 379,5 g/mol. O cloridrato de donepezila é um pó branco, cristalino, totalmente solúvel em clorofórmio, solúvel em água (55 g/L a 25°C) e em ácido acético glacial, muito pouco solúvel em etanol e em acetonitrila. É praticamente insolúvel em acetato de etila e n-hexano. Por análise térmica, o ponto de fusão é relatado como sendo 224°C (RANG & DALE, 2020 ; MOFFAT *et al.*, 2011).

É descrito que o IFA (insumo farmacêutico ativo) possui um sabor intensamente amargo (SUTTHAPITAKSAKUL *et al.*, 2021). O limite de amargura reconhecido por seis voluntários foi relatado como sendo 15-20  $\mu\text{g/mL}$  (Y.D. Yan *et al.*, 2010). Como a sensação gustativa é causada pela interação de substâncias solúveis com os receptores gustativos, o sabor amargo com dormência da donepezila pode ser um grande problema que afeta a adesão do paciente. Os comprimidos usados são revestidos, o que auxilia a mascarar o sabor, uma vez que a forma de dosagem se desintegra ou se dissolve após passar pela cavidade oral.

Possui coeficiente de partição (log P) de 4,27, sendo o valor do log P avaliado como uma medida quantitativa da lipofilicidade de compostos bioativos. O valor do log P de um composto é interpretado como a somatória de dois termos: um relacionado com volume (estéricos) e o outro com interações intermoleculares (interações dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio). A investigação da natureza e grandeza destes termos pode contribuir para uma compreensão do comportamento farmacocinético de compostos candidatos a fármacos, em que  $\log P > 2$  indica que o fármaco é lipofílico, ou seja, ele tem uma maior capacidade de se dissolver em lipídeos do que na água, esperando-se, portanto, que o fármaco tenha uma maior facilidade em atravessar a membrana plasmática, uma vez que a mesma é predominantemente constituída por lipídeos (RANG & DALE, 2020 ; MOFFAT *et al.*,2011).

A donepezila é muito bem absorvida no trato gastrointestinal após administração oral, o que associado ao valor de log P leva a deduzir ser um composto de alta permeabilidade. O fármaco é parcialmente metabolizado no fígado pelo citocromo P450, onde quatro metabólitos principais são produzidos por O-desalquilação seguido por hidroxilação e glicuronidação ou hidrólise parcial subsequente. Ao longo de 10 dias, 57% de uma dose única é recuperada como metabólitos na urina e 15% nas fezes; 17% da dose de donepezila permanece inalterada e é eliminada na urina; 28% da dose é não recuperada, possivelmente devido à acumulação. A meia-vida de eliminação é aproximadamente 50-60 h (dose única), 75 h (estado estacionário) e 104 h (idoso). A administração de donepezila quando feita uma vez ao dia permite a obtenção de inibição significativa da AChE ao longo do intervalo de dosagem, mesmo após a administração da primeira dose (ROGERS, SL *et al.*,1998). Além disso, a administração repetida de doses orais de 1-5 mg de donepezila uma vez ao dia é caracterizada por perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos previsíveis que não são complicados por toxicidade limitante de dose. As concentrações de estado estacionário do fármaco são alcançadas de forma confiável após 14 a 21 dias de administração uma vez ao dia. As fortes correlações entre o efeito farmacodinâmico e a concentração plasmática de donepezila, e a relação previsível entre a primeira dose e as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio sugerem que o efeito farmacodinâmico no estado de equilíbrio pode ser esperado com base na concentração plasmática ou na inibição da AChE da membrana eritrocitária (rbc-AChE) medida após a dose inicial de donepezila. Efeitos dose dependentes pequenos, mas estatisticamente significativos, foram observados na constante da taxa de disposição terminal e no volume aparente de distribuição. Essas diferenças podem refletir a ligação dependente da concentração ao tecido ou componentes do sangue. No entanto, esses efeitos compensam um ao outro e, como tal, nenhum

comportamento dependente da dose foi observado para a depuração total (PHARMA.PRESS, 2011; ROGERS *et al.*, 1998).

Vários estudos por cristalografia de raios X e métodos teórico-computacionais do complexo donepezila-AChE mostraram que o fármaco interage com resíduos dos sítios aniônicos e periféricos da enzima e não com o sítio exato de ligação da acetilcolina. Todas as formas enantioméricas deste inibidor apresentam o mesmo perfil de seletividade e interação com a AChE, pois é rapidamente convertida em solução aquosa, existindo assim como uma mistura racêmica (ZAMBRANO *et al.* 2019).

### 4.3 FORMULAÇÕES E PROCESSOS PRODUTIVOS

Realizou-se uma pesquisa na página eletrônica da Anvisa, especificamente no mecanismo de busca de medicamentos registrados (BRASIL, 2022a). Os resultados foram apresentados na tabela 1 (medicamento contendo donepezila em associação) e tabela 2 (medicamentos monodroga), possibilitando subsidiar uma discussão sobre os medicamentos contendo donepezila com registro ativo no país.

**Tabela 1.** Medicamentos contendo a associação da donepezila (cloridrato) com memantina na forma farmacêutica comprimidos revestidos com registro ativo no Brasil.

Nome do medicamento	Classe regulatória	Fabricante
Alois duo Moriale Duo	Similar	Apsen EMS
Donila Duo	Referência	Aché
Cloridrato de donepezila + cloridrato de memantina	Genérico	Apsen Aché EMS Multilab

Fonte: BRASIL, 2022. Pesquisa realizada em: 12/05/2022

**Tabela 2.** Medicamentos contendo donepezila (cloridrato) na forma farmacêutica comprimidos revestidos com registro ativo no Brasil.

<b>Nome do medicamento</b>	<b>Classe regulatória</b>	<b>Fabricante</b>
Eranz	Referência	Wyeth indústria
Cloridrato de donepezila	Genérico	Aché Cimed Cristália Fundação Ezequiel Dias (FUNED) Fundação para o remédio popular (FURP) Torrente do Brasil Brainfarma Dr. Reddys Brasil EMS Geolab Nova Química Ranbaxy Novartis Sandoz do Brasil Unichem Zydus
Danpezil Don Donezyd Donila Epéz Funed donepezila Furp donepezila Labrea Reczil Senes Ziledon Zymea	Similar	Dr. Reddys Brasil Eurofarma Zydus Nikkho Aché Torrent do Brasil Funed Fundação para o remédio Cristália Sun farmacêutica Supera Farma Sandoz do Brasil Zydus Nikkho

Fonte: BRASIL, 2022. Pesquisa realizada em: 12/05/2022.

Há 29 medicamentos, como descritos na tabela 2, apresentados na forma farmacêutica comprimido revestido contendo cloridrato de donepezila com registro ativo no país, como medicamentos que contêm um único IFA. As dosagens destes medicamentos são 5 mg e 10 mg expressas em relação ao sal (cloridrato de donepezila). Dentre estes medicamentos, 16 são

classificados pela Anvisa do ponto de vista regulatório como genéricos, 12 são similares e 1 como medicamento referência (Erantz, Wueth Indústria) (BRASIL, 2022a). Há 7 medicamentos apresentados na forma farmacêutica comprimido revestido contendo cloridrato de donepezila com registro ativo no país, em associação com cloridrato de memantina, conforme tabela 1. A dosagem de cloridrato de donepezila é expressa como sal em todos os medicamentos, sendo de 10 mg, entretanto a dosagem de cloridrato de memantina é variável (5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg). Dentre estes medicamentos, 4 são classificados pela Anvisa do ponto de vista regulatório como genéricos e 2 são similares e 1 como medicamento referência (Donila Duo, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.).

Com relação à composição qualitativa dos medicamentos, contendo um único IFA, 20 diferentes excipientes foram reportados com relação a descrição da bula (BRASIL, 2022b). A bula de 5 medicamentos com registros ativos não estavam disponíveis, podendo indicar serem medicamentos com registros ativos, porém ainda não comercializados ou está em fase de lançamento. Todos medicamentos em que a bula foi acessada, 24 continham lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, macrogol e dióxido de titânio em sua composição qualitativa. O excipiente hipromelose foi reportado em 17 medicamentos, enquanto a hiprolose foi descrita em 10 medicamentos, sendo que o medicamento marca referência contém ambos os excipientes hipomelose e hiprolose. Dois medicamentos similares e um genérico incluíram povidona na sua composição qualitativa. Dois medicamentos similares e três genéricos incluem o amido pré-gelatinizado. Somente um medicamento genérico descreveu a inclusão de amido e álcool etílico. O talco foi incluído no medicamento referência, 10 medicamentos genéricos e 4 medicamentos similares. Água purificada foi descrita em 5 medicamentos genéricos e 1 medicamento similar. A lecitina de soja foi descrita em 2 medicamentos genéricos e 1 medicamento similar. O álcool polivinílico foi descrito em 4 medicamentos genéricos e 1 medicamento similar. O amido glicolato de sódio foi descrito em 1 medicamento genérico e a croscarmelose sódica em 2 medicamentos genéricos. Os pigmentos óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo também foram descritos nos medicamentos.

#### **4.4 ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS**

Conforme a RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, define-se medicamento referência como produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas

cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (Lei nº 9.787, de 10/02/1999). O medicamento similar é definido como aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca; (Medida Provisória nº 2.190-34, de 2001). Finalmente, o medicamento genérico é definido como medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (Lei nº 9.787, de 10/02/1999) (Brasil, 2017).

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapêuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica (Shargel & Yu, 1999; WHO, 1999). A Anvisa exige a demonstração da bioequivalência por meio de testes *in vivo* de biodisponibilidade relativa, demonstrando a equivalência terapêutica de todos os medicamentos orais e medicamentos comercializados sob prescrição médica. Para medicamentos de venda livre parenteral e oral, a equivalência terapêutica só pode ser demonstrada por testes de equivalência de medicamentos *in vitro*. Com estes testes, estes produtos são considerados genéricos e intercambiáveis no balcão da farmácia, a menos que o prescritor (médico ou dentista) solicite expressamente que sejam insubstituíveis (RUMEL, DAVI *et al.*, 2006). Além de substituir os produtos de referência por produtos de menor preço, os similares ampliaram o tamanho do mercado farmacêutico, uma vez que o menor preço para o consumidor facilita o acesso a certos produtos e tratamentos (LIMA *et al.*, 2020; RUMEL *et al.*, 2006).

O acesso a medicamentos é um componente essencial de qualquer política de medicamentos e, por sua vez, um dos pilares fundamentais da política de saúde. Substituir um determinado medicamento por outro com mesma fórmula, como no caso da donepezila, garante ao paciente acesso, qualidade, eficácia e segurança ao tratamento farmacológicos, sendo o farmacêutico, o autor imprescindível neste processo. Além do mais, essa intercambialidade de medicamentos, ajuda a fortalecer a indústria nacional a produzir medicamentos genéricos e similares. (ABCFARMA, 2021)

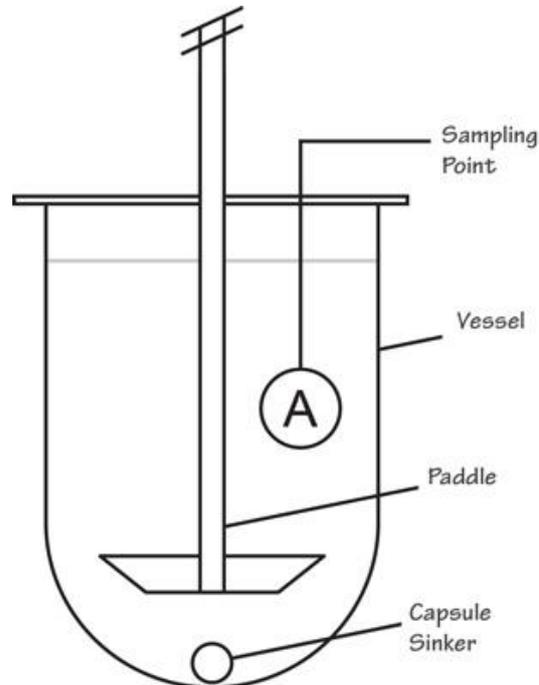
O comprimido de donezila (monodroga) está incluído no componente especializado do Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2022, ou seja, é um medicamento oferecido nas linhas de cuidado do SUS. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde.

De acordo com a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, define-se que “forma farmacêutica de liberação imediata é a forma farmacêutica em que a dose total da substância ativa é disponibilizada rapidamente após sua administração. Em ensaios *in vitro* apresenta, em geral, dissolução média de no mínimo 75% da substância ativa em até 45 minutos. Tal forma farmacêutica pode ainda apresentar tipos de dissoluções diferenciadas em rápida e muito rápida.” (BRASIL, 2010).

Os ensaios de dissolução *in vitro* permitem a caracterização biofarmacêutica de formulações orais como cápsulas, comprimidos e suspensões, sendo aplicados no controle de qualidade e também em ensaios com fins de correlação com dados *in vivo*. Estes ensaios de dissolução devem ser discriminatórios, permitindo detectar diferenças entre formulações que potencialmente tenham impacto para alterar o comportamento do medicamento *in vivo*. Os procedimentos e condições dos ensaios de dissolução são padronizados, na forma de um método de dissolução, de modo a garantir resultados confiáveis e reprodutíveis, caracterizando propriamente o medicamento em estudo. O aparato da pá (aparato 2) está apresentado na Figura 3, sendo geralmente usados volumes de meios aquosos entre 500 a 900 mL, que simulam condições fisiológicas (pH no geral na faixa de 1,2 a 6,8, simulando condições do trato gastrointestinal). O meio é mantido em temperatura controlada, a  $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , com velocidade de agitação padronizada, entre 50 a 100 rpm. Alíquotas do meio são coletadas em tempo definido, sendo imediatamente filtradas e o fármaco liberado (ou dissolvido) deve ser quantificado usando métodos analíticos validados, geralmente por técnicas analíticas como espectrofotometria no UV-Vis ou cromatografia líquida de alta eficiência com detector UV-Vis. Enquanto testes de dissolução geralmente consistem na avaliação do fármaco em um único tempo de amostragem, os ensaios de perfil de dissolução envolvem amostragem em múltiplos tempos, com um mínimo 5 coletas. Este aparato é normalmente usado para avaliação da dissolução de comprimidos de liberação imediata e modificada, mas também pode ser usado

em estudos usando cápsulas ou até mesmo suspensões orais. No caso das cápsulas, para evitar a flutuação da forma farmacêuticas são usados dispositivos do tipo *sinkers* (MANDAS, 2002).

**Figura 3** – Ensaio de dissolução usando o aparato pá, sendo o ponto de amostragem indicado em A.



Fonte: MANADAS, Rui *et al.*, 2002

Conforme Campos e colaboradores (2000), três formulações de comprimidos de cloridrato de donepezila (monodroga), inclusive o medicamento marca referência, foram avaliadas em meios biorrelevantes que mimetizam condições fisiológicas de pH *in vivo* (pH 1,2, 4,5 e 6,8) (CAMPOS *et al.*, 2000). O desenvolvimento de um método de dissolução para comprimidos de donepezila foi realizado de acordo com a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, em que as curvas de dissolução foram avaliadas na faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), como, por exemplo, em pH 1,2; 4,5 e 6,8, considerando a temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Uma dissolução muito rápida foi observada a partir dos medicamentos em todos os meios, o que foi associado à alta solubilidade do cloridrato de donepezila nesta faixa de pH em meios aquosos. Conforme a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, dissolução muito rápida é definida como uma dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos. Considerando que a donepezila é muito permeável, conforme discutido anteriormente, o risco de dissolução ter impacto no desempenho *in vivo* da formulação é muito baixo. (CAMPOS *et al.*; 2020)

Tendo em vista que a composição da formulação pode afetar a taxa de dissolução, observa-se que excipientes como diluentes solúveis, agentes solubilizantes e agentes desintegrantes podem promover aumento da dissolução. Estes excipientes, citados na tabela 3, foram incluídos nas formulações de cloridrato de donepezila, e, como discutido previamente, tratando-se de um fármaco muito solúvel em água, em diferentes valores de pH, pode resultar em dissolução muito rápida do medicamento.

As formas farmacêuticas de liberação prolongada são aquelas que a substância ativa é disponibilizada gradualmente da forma farmacêutica por um período de tempo prolongado (BRASIL, 2010). A associação da donepezila com a memantina resulta em uma formulação diferenciada, em que a donepezila é liberada imediatamente, tal qual ocorre no medicamento monodroga. Entretanto, a memantina é liberada de forma prolongada (DEARDORFF; GROSSBERG, 2016). Este medicamento em associação é importante, pois é indicado para o tratamento da DA no estágio moderado a severo da doença, combinando dois fármacos com mecanismos de ação diferentes no tratamento desta doença.

#### **4.5 Embalagem farmacêutica**

Três tipos de embalagens primárias foram descritos pelos fabricantes: blister de alumínio/ plástico transparente (17 medicamentos, incluindo o marca referência e outros dos tipos genérico e similar), blister de alumínio/ alumínio (14 medicamentos, incluindo genéricos e similares) e blister de alumínio/ plástico opaco (5 medicamentos genéricos). É importante notar que alguns destes fabricantes detalharam o tipo de plástico, sendo descritos PVC, PVDC ou misturas de PVC/PVDC (BRASIL, 2022a ).

Avanços na pesquisa científica mostraram que a segurança e a eficácia de um medicamento não podem ser atribuídas apenas às propriedades farmacológicas intrínsecas do medicamento, mas a fatores relacionados as suas propriedades físico-químicas, bem como, os excipientes, os materiais da embalagem primária, além do processo de fabricação, que podem afetar a biodisponibilidade do medicamento, fazendo com que altere os efeitos terapêuticos ou tóxicos do medicamento.

A embalagem farmacêutica é muito importante como parte integrante da composição do medicamento. A embalagem em blister, usada para armazenar os comprimidos de cloridrato de donepezila, garante a integridade do medicamento desde a produção até chegar ao

consumidor final, contra várias condições adversas. A utilização de plásticos como material de embalagem farmacêutica é vantajosa, uma vez que são leves, flexíveis e podem ser transparentes para melhor visualização do produto ou opacos ou âmbar para proteger o medicamento da exposição à luz. O policloreto de vinila (PVC) é bastante utilizado como material de embalagem na indústria de farmacêutica devido às suas propriedades de barreira à umidade. Já o cloreto de polivinilideno (PVDC) é um termoplástico, mais comum nas embalagens em blister, porque pode reduzir a permeabilidade ao oxigênio e à umidade. Os blisters laminados com PVDC oferecem proteção de 5 a 10 vezes maiores ao oxigênio e à umidade (NÓBREGA, 2006 ; AULTON *et al.*, 2016).

Em geral, os filmes dos blisters quando adicionados de uma camada de PVDC apresentam uma boa proteção contra o vapor de água e ao oxigênio. Quanto ao PVC, tem um baixo custo, mas não proporciona boas barreiras de proteção e por esse motivo ele não é recomendado para produtos sensíveis a ação do oxigênio e da umidade. (NÓBREGA, 2006)

#### **4.6 estabilidade intrínseca da donepezila**

A avaliação da estabilidade intrínseca de fármacos pode ser avaliada por estudos de degradação forçada sob diferentes condições de estresse, conforme condições preconizadas pela Anvisa. Métodos indicativos da estabilidade são importantes para aplicação em estudos de estabilidade acelerada e de longa duração de medicamentos, e são desenvolvidos a partir de estudos de degradação forçada, permitindo a separação do fármaco e de seus produtos de degradação. A estabilidade intrínseca do cloridrato de donepezila foi testada usando um método indicativo de estabilidade desenvolvido e validado, cujo principal atributo foi a seletividade para a separação e detecção do fármaco e seus produtos de degradação detectados em meios ácido e alcalino. A cromatografia líquida de alta eficiência em modo fase reversa foi utilizada nestes estudos, com análises realizadas usando os detectores ultravioleta, arranjo de diodos e espectrometria de massas. Os produtos de degradação foram detectados em condições ácidas e básicas, sendo o fármaco menos estável na condição estresse alcalina. A degradação da donepezila também pode ocorrer em condições oxidativas (RUELA *et al.*, 2014).

#### **4.7 operações unitárias**

Os comprimidos raramente são feitos apenas de fármaco. São adicionados excipientes que têm boas propriedades de compactação. Para fármacos de dose pequena, como

por exemplo, o cloridrato de donepezila, os comprimidos consistem em excipientes na sua maior parte da composição e, portanto, as propriedades do fármaco são menos importantes, uma vez que, as propriedades técnicas do pó são controladas pelos ingredientes da formulação, isto é, fármaco e excipientes. Os excipientes quando inclusos em um comprimido, tem a finalidade de garantir que a operação de compressão seja realizada satisfatoriamente e que sejam produzidos comprimidos com a qualidade especificada. As funções dos excipientes usados na formulação dos comprimidos contendo cloridrato de donepezila são descritas a seguir na tabela 3. Para formar comprimidos de tamanho adequado para o manuseio, é necessário um limite inferior de volume e massa de pó, pesando normalmente ao menos 50 mg. No caso do cloridrato de donepezila, em todos os comprimidos revestidos, a lactose faz parte da sua composição. A lactose é um excipiente do tipo diluente que possui uma série de boas propriedades de enchimento; por exemplo, dissolve-se facilmente na água, tem um sabor agradável, não é higroscópica, é razoavelmente não reativa e apresenta boa compactabilidade. A função do lubrificante, como o estearato de magnésio (quadro 3) é garantir que a formação e a ejeção do comprimido possam ocorrer com baixa fricção entre o sólido e a parede da matriz, impedindo que ocorra capeamento, qualidade inadequada e até mesmo interrupção da produção (AULTON, 2016).

As operações unitárias usadas durante o tratamento pré-compactação são principalmente a redução do tamanho das partículas, a mistura de pós, o aumento do tamanho das partículas e a secagem de pós. Uma maneira clara de reduzir o tempo de produção e, conseqüentemente, o custo é minimizar o número de operações envolvidas no pré-processamento da mistura em pó antes da compressão. A produção de comprimidos de cloridrato de donepezila por compressão direta pode ser simplificada em duas operações consecutivas: mistura de pó e compressão, trazendo inúmeras vantagens a indústria farmacêutica. (AULTON, 2016).

Os comprimidos contendo cloridrato de donepezila, são revestidos para aumentar a adesão ao tratamento, facilitando a deglutição devido ao sabor amargo característico da donepezila. Sem esse revestimento, a adesão do paciente pelo medicamento pode ser prejudicada. O processo de revestimento nesse caso é o pelucado, que envolve a aplicação de uma camada externa por pulverização de uma preparação líquida de revestimento, formando um filme delgado baseado em polímero, geralmente hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). A HPMC é solúvel em meio aquoso, sendo formulada em soluções de baixa viscosidade para

revestimento dos comprimidos. Geralmente é de fácil aplicação na superfície do núcleo do comprimido, e pode mascarar o sabor amargo do cloridrato de donepezila.

**Tabela 3.** Excipientes usados nos medicamentos contendo donepezila (cloridrato) em associação ou monodroga nas formas farmacêuticas comprimido revestido.

<b>Excipiente</b>	<b>Função farmacotécnica</b>	<b>Faixa de concentração (%)</b>
Lactose monoidratada	Aglutinante de comprimidos; diluente de cápsulas e comprimidos	q.s.p. 100%
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,25-5 %
Povidona	Desintegrante; intensificador de dissolução; aglutinante de comprimidos	até 5 %
Celulose microcristalina	Adsorvente; diluente de comprimidos e cápsulas; desintegrante	20 a 90 %
Hipromelose (Hidroxipropilmetil celulose)	Material bioadesivo; agente de revestimento; agente de liberação controlada; intensificador de dissolução; agente de liberação prolongada; agente formador de filme; auxiliar de granulação; agente de liberação modificada; mucoadesivo; agente modificador de liberação; agente de liberação sustentada; aglutinante de comprimidos	10-80 %
Dióxido de titânio	Agente de revestimento; opacificante; pigmento	Não encontrado
Hiprolose (Hidroxipropilcelulose)	Agente de revestimento; aglutinante de comprimidos	2-6 %
Amido	Diluente de comprimidos e cápsulas; desintegrante de comprimidos e cápsulas; aglutinante de comprimidos.	3-10 %
Amido pré-	Diluente de comprimidos e cápsulas; desintegrante de comprimidos e cápsulas;	5-20 %

gelatinizado	aglutinante de comprimidos	
Álcool etílico	Solvente	Não encontrado
Talco	Deslizante; diluente de comprimidos e cápsulas; lubrificante de comprimido e cápsula.	1-10 %
Água purificada	Solvente	q.s.p. 100%
Lectina de soja	Agente solubilizante	
Álcool polivinílico	Agente de revestimento; lubrificante	0,25-3%
Amido glicolato de sódio	Desintegrante de comprimidos e cápsulas	2-8%
Macrogol	Intensificador de dissolução; tensoativo não iônico; agente solubilizante; plastificante	Não encontrado
Croscarmelose sódica	Agente desintegrante	0,5-5%
Oxido de ferro amarelo  Oxido de ferro vermelho	Pigmento	Não encontrado
Amarelo crepúsculo laca de alumínio  Azul de indigotina 132 laca de alumínio	Corante	Não encontrado

Fonte: ROWE, Raymond C.; SHESKEY, Paul; QUINN, Marian. **Handbook of pharmaceutical excipients**, 2009.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi de grande relevância a elaboração de uma revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos contendo cloridrato de donepezila (monodroga ou associação), principalmente para listar problemas relacionados à adesão dos pacientes ao tratamento e considerações gerais sobre a produção destes medicamentos em larga escala. A donepezila é o fármaco mais indicado para o tratamento da DA, por atravessar a barreira hematoencefálica, chegando ao cérebro em uma concentração maior que a do plasma, trazendo, dessa forma, benefícios aos pacientes com DA.

Sabe-se que o fármaco exerce seu efeito terapêutico no sistema nervoso central e apresenta consideráveis efeitos adversos, relacionados à inibição da enzima acetilcolinesterase periféricamente no organismo. A donepezila está disponível somente em medicamentos de uso oral, que liberam o ativo de forma imediata. Sabe-se que estas formulações promovem a distribuição sistêmica do fármaco, com uma parte da dose exercendo seu efeito terapêutico no sistema nervoso central, e o restante com efeitos periféricos, geralmente relacionados a efeitos adversos.

Quanto ao processo industrial de produção de comprimidos de donepezila, tem-se que a compactação do comprimido de cloridrato de donepezila é realizada por compressão direta. Este processo é vantajoso já que apresenta inegáveis vantagens para a indústria farmacêutica, como menor número de operações unitárias no processo, menor tempo de processo, obtenção de comprimidos com bom aspecto e propriedades físicas (dureza e friabilidade), dissolução do fármaco muito rápida, além de não requerer equipamentos específicos.

Sendo assim, torna-se de grande importância para o país produzir medicamentos genéricos e similares contendo cloridrato de donepezila, intercambiáveis com o medicamento referência. Isto permite maior acesso da população ao medicamento, o que é notável quando se trata de alternativas terapêuticas para a DA, uma doença que se torna mais prevalente com o aumento da perspectiva de vida da população. Estes medicamentos contendo cloridrato de donepezila podem ser usados em diferentes estágios da DA, trazendo significativos benefícios clínicos ao paciente, incluindo redução da velocidade de progressão da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores.

## REFERÊNCIAS

- AMOAH, S. K. S. et al. Inhibitory effect of sesquiterpene lactones and sesquiterpene alcohol aromadendrane-4 $\beta$ ,10 $\alpha$ -diol on memory impairment in a mouse model of Alzheimer. **European Journal of Pharmacology**, 2015. v. 769, p. 195-202.
- AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin (Ed.). **Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines**. Elsevier Health Sciences, 2013.
- Brasil, MS/ ANVISA. RDC N° 53 de 4 DE DEZEMBRO DE 2015: Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Disponível em: [http://www.abifina.org.br/arquivos/legislacao/resolucao\\_rdc\\_n\\_53\\_de\\_4\\_de\\_dezembro\\_de\\_2015.pdf](http://www.abifina.org.br/arquivos/legislacao/resolucao_rdc_n_53_de_4_de_dezembro_de_2015.pdf)
- BRASIL, MS/Anvisa. Consultas bulário eletrônico. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em: 28 abr. 2022.
- BRASIL, MS/Anvisa. Consultas medicamentos. Disponível em: BRASIL, MS/Anvisa. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 28 abr. 2022.
- BRASIL, MS/Anvisa. Lista de medicamentos de referência. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia>. Acesso em: 28 abr. 2022.
- BRASIL/MS. Rename, 1°ed. Brasília- DF. 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf)
- DE CAMPOS, Debora Priscila et al. A sustainable UPLC-UV method for quantification of donepezil hydrochloride in biorelevant media applied to dissolution profile comparison. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 46, n. 10, p. 1578-1588, 2020.

COUTO, A. G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G; PETROVICK, P.R. Granulação. **Caderno de farmácia**. v. 16,n. 1, p. 13-20, 2020

DEARDORFF, William James; GROSSBERG, George T. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. **Drug design, development and therapy**, v. 10, p. 3267, 2016.

ESERIAN, J. K.; LOMBARDO, M. Comprimidos revestidos por película: tipos de não-conformidades e suas causas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 3, p. 32-47, 2014.

FALCO, Anna De et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.

KIM, Kyoung-Ah et al. Pharmacokinetic comparison of orally disintegrating and conventional donepezil formulations in healthy Korean male subjects: a single-dose, randomized, open-label, 2-sequence, 2-period crossover study. **Clinical therapeutics**, v. 33, n. 7, p. 965-972, 2011.

LIMA, Rodrigo Queiroz et al. Intercambialidade entre medicamentos de referência e similar. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 101122-101132, 2020.

LISBOA, Giovana. A intercambialidade de medicamentos, 2021. Disponível em: <https://site.abcfarma.org.br/a-intercambialidade-de-medicamentos/>. Acesso em: 03/06/2022

MANADAS, Rui; PINA, Maria Eugénia; VEIGA, Francisco. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MOFFAT, Anthony C. et al. **Clarke's analysis of drugs and poisons**. London: Pharmaceutical press, 2011.

MORGÂNIA FARIAS DA NÓBREGA, Ítala. **Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de comprimidos à base de captopril**. 2006. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

PAIVA, Flávia Costa Mendes de et al. **Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária**. 2016. Tese de Doutorado.

RANG, Rang et al. **Rang & dale farmacologia**. Elsevier Brasil, 2015.

ROWE, Raymond C.; SHESKEY, Paul; QUINN, Marian. **Handbook of pharmaceutical excipients**. Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.

RUELA, André LM et al. LC-PDA and LC-MS studies of donepezil hydrochloride degradation behaviour in forced stress conditions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, p. 2094-2101, 2014.

RUMEL, Davi; NISHIOKA, Sérgio de Andrade; SANTOS, Adélia Aparecida Marçal dos. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 921-927, 2006.

SAKAE, Thiago Mamôru; PADÃO, Diego Loureiro; JORNADA, Luciano Kurtz. Sintomas depressivos em estudantes da área da saúde em uma Universidade no Sul de Santa Catarina–UNISUL. **Rev AMRIGS**, v. 54, n. 1, p. 38-43, 2010.

SCHELTENS, *et al.* Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. **Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry**, v. 55, n. 10, p. 967-972, 1992.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de psiquiatria do rio grande do sul**, v. 30, 2008.

SHARGEL, Leon; ANDREW, B. C.; WU-PONG, Susanna. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. Stamford: Appleton & Lange, 1999.

STORPIRTIS, Sílvia et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9, p. 51-56, 2004.

SUTTHAPITAKSAKUL, Lalinthip; DASS, Crispin R.; SRIAMORNSAK, Pornsak. Donepezil—An updated review of challenges in dosage form design. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102549, 2021.

TANUMA, Chen-Chen et al. Eficácia e segurança de donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina para o tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática e meta-análise. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2014.

ZAMBRANO, Pablo et al. The acetylcholinesterase (AChE) inhibitor and anti-Alzheimer drug donepezil interacts with human erythrocytes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1861, n. 6, p. 1078-1085, 2019.