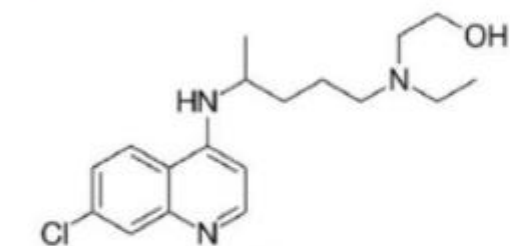
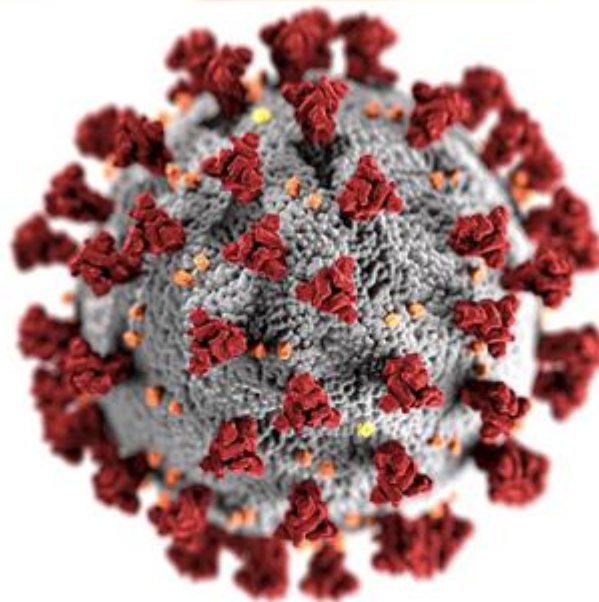
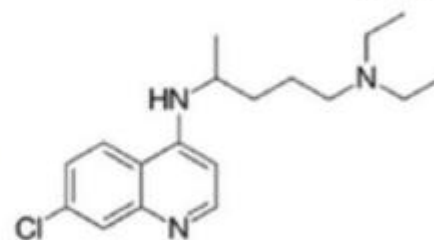


# Informativos sobre o uso da cloroquina no enfrentamento da COVID-19

ISSN 2675-4045



HIDROXICLOROQUINA



COLORQUINA

VOLUME I  
INFORMATIVO Nº 04

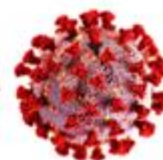
**MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS  
E SEUS EXCIPIENTES**

MAIO/2020

CiPharma - Ciência em Ação

**COLORQUINA**

No enfrentamento da COVID-19



2020 PPG CiPharma.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

### **Elaboração, distribuição e informações**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPG CiPharma

Escola de Farmácia

Universidade Federal de Ouro Preto

Campus Morro do Cruzeiro s/n, CEP: 35400-000 – Ouro Preto/MG

Tel: (31) 3559-1054

Site: <https://covid19.cipharma.ufop.br>

E-mail: [cipharmarespondesobrecloroquinacovid-19@ufop.edu.br](mailto:cipharmarespondesobrecloroquinacovid-19@ufop.edu.br)

### **Equipe responsável**

Prof. Dr. André Luís Morais Ruela (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

MSc. Débora Priscila de Campos (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dênia Antunes Saúde Guimarães (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof. MSc. Euler Horta Marinho (DECSI/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Flávia Dias Marques Marinho (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jacqueline de Souza (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lorena Ulhôa Araújo (DEFAR/Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mônica Cristina Teixeira (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Neila Márcia Silva Barcellos (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Dr<sup>a</sup>. Tamires Guedes Caldeira (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

### **Coordenação e supervisão**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jacqueline de Souza (DEFAR/UFOP)

# MEDICAMENTOS

Os fármacos cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) estão disponíveis no Brasil na forma de seus sais difosfato e sulfato, respectivamente, para tratamento da malária e amebíase hepática, bem como, da artrite reumatoide, lúpus e doenças que provocam sensibilidade dos olhos à luz (ANVISA, 2020; ANVISA, 2020a).

Difosfato de CQ (150 mg) e sulfato de HCQ (400 mg) integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Sistema Único de Saúde (SUS) como produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes, que constam do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de forma que têm o acesso garantido em nível ambulatorial de acordo com protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas publicadas pelo Ministério da Saúde. Difosfato de CQ (150 mg) integra ainda o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica para atendimento de pessoas acometidas dentre outras doenças por malária, a qual apresenta potencial impacto endêmico. Estes medicamentos são disponibilizados na forma farmacêutica sólida comprimidos (BRASIL, 2020).

Alternativamente, difosfato de CQ e sulfato de HCQ podem ser preparados em farmácias magistrais nas formas farmacêuticas sólida (cápsula) e líquida (solução, suspensão) (ALLEN, 2006; 2015; 2017; 2019; BRASIL, 2016) desde que em concordância com as regulamentações específicas do setor (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008).

Com exceção dos programas do governo, a aquisição de medicamentos contendo CQ e HCQ no Brasil, passou a requerer desde abril de 2020, a apresentação de receituário especial em duas vias com retenção de uma via no estabelecimento farmacêutico (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b). Esta ação visou prevenir o uso indiscriminado e consequente escassez destes medicamentos após a divulgação de resultados preliminares de estudos científicos que sugeriam a possível eficácia do uso destes fármacos no tratamento de pacientes com Covid-19 (GAUTRET et al., 2020). Contudo, publicação recente afirma que tanto não foi possível confirmar um benefício da CQ e HCQ em associação ou não a antibióticos macrolídeos, quanto estes regimes terapêuticos foram associados à diminuição da sobrevida intra-hospitalar e ao aumento da frequência de arritmias ventriculares quando usado no tratamento de Covid-19 (MEHRA et al., 2020).

Na Tabela 1 são listados os medicamentos contendo CQ e HCQ sob a forma farmacêutica comprimido para liberação imediata, os quais serão abordados a seguir de acordo com o fármaco na forma de base livre (estrutura molecular quimicamente ativa).

Tabela 1 – Medicamentos contendo cloroquina (150 mg) na forma do sal difosfato e hidroxiclороquina (309,6 mg) na forma do sal sulfato com registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária em maio de 2020

FÁRMACO	NOME COMERCIAL (CR*)/EMPRESA	NR**
Difosfato de cloroquina	Cloroquina Difosfato (S)/Fundação Oswaldo Cruz	2
	LQFEX Cloroquina (S)/Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	2
	QUINACRIS® (S)/Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA	2
Sulfato de hidroxiclороquina	PAPILUP® (S)/Germed Farmacêutica LTDA	6
	PLAQUINOL® (N)/Sanofi Medley Farmacêutica LTDA	1
	REUQUINOL® (S)/Apsen Farmacêutica S/A	4
	Sulfato de hidroxiclороquina (G)/ EMS S/A	6
	Sulfato de hidroxiclороquina (G)/ Sanofi Medley Farmacêutica LTDA	1

\*CR, categoria regulatória; G, genérico; N, novo; S, similar; \*\*NR, número de registros.

## Cloroquina (difosfato)

O primeiro registro do medicamento difosfato de CQ pelo órgão competente no Brasil ocorreu em 22 de agosto de 1997, na categoria regulatória similar, sendo detentor o Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica, o qual vigorou até 2007. A data do referido registro antecede a criação da Agência Nacional de Vigilância de Sanitária/Anvisa em 26 de janeiro de 1999 (BRASIL, 1999).

A partir de 1999, o medicamento similar passou a ser definido como aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária (Anvisa). Por sua vez, o medicamento de referência é um produto inovador comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente por ocasião do registro na Anvisa. O medicamento similar deve sempre ser identificado por nome comercial ou marca e pode diferir daquele de

referência somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos (BRASIL, 1999a).

Atualmente, há três medicamentos contendo CQ na forma do sal difosfato, portanto, o fator de equivalência do sal para base livre é 1,67, em que 250 mg do sal difosfato monohidratado corresponde a 150 mg de CQ na forma de base livre. Este fator de equivalência deve ser considerado durante a produção. Estes medicamentos estão registrados na categoria regulatória similar pela Anvisa, cujos nomes comerciais e respectivas empresas detentoras são QUINACRIS da Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, LQFEX Cloroquina do Laboratório Químico Farmacêutico do Exército e Cloroquina Difosfato da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (ANVISA, 2020), com vencimento dos registros entre 2025 e 2029. Desta forma, a disponibilização do difosfato de cloroquina como antimalárico é respaldada pela autoridade sanitária há 23 anos (ANVISA, 2020).

QUINACRIS®, LQFEX Cloroquina e Cloroquina Difosfato não constam na lista de medicamentos similares intercambiáveis divulgada pela Anvisa em 13 de maio de 2020 (ANVISA, 2020b) e nem há menção de medicamento referência contendo difosfato de CQ na lista específica da Anvisa atualizada em 06 de maio de 2020 (ANVISA, 2020c). Na lista de medicamentos genéricos em vigência e atualizada em 05 de agosto de 2019 consta a publicação do registro em 20 de abril de 2015 de medicamento genérico da empresa Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, tendo como medicamento referência LQFEX Cloroquina do Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (ANVISA, 2019). O registro deste genérico constava como válido em 30 de março de 2020 (ANVISA, 2020d), sugerindo o seu cancelamento recente (ANVISA, 2020).

Todos os três medicamentos são disponibilizados na forma farmacêutica sólida comprimido para administração oral. Na produção de comprimidos, emprega-se a forma monohidratada do difosfato de CQ cuja estrutura cristalina é classificada como monoclinica. Esta é uma das duas formas sólidas principais, dentre as quatro reportadas do fármaco. A outra forma principal caracterizada como forma anidra é um pseudopolimorfo da forma monohidratada do difosfato, sendo obtida pelo armazenamento do insumo farmacêutico ativo hidrato sob altas temperaturas (PRESTON; STEWART, 1970; FURUSETH et al., 1990; BJAEN et al., 1993). Mesmo para fármacos classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade) do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), como sugerido para o difosfato e demais sais de CQ (VERBEECK et al., 2005), a forma sólida utilizada pode impactar em características como compressibilidade (propriedades plásticas e elásticas) e estabilidade físico-química do produto, e conseqüentemente, no processo produtivo e na qualidade do medicamento. Assim, a caracterização e a padronização da forma sólida do insumo farmacêutico ativo empregado nos processos produtivos industriais é indispensável (PINDELKA; SOKAL; KOLODZIEJSKI, 2017).

Estes medicamentos, geralmente, são acondicionados em blister de alumínio e plástico incolor ou transparente. Plástico âmbar é utilizado somente no acondicionamento do medicamento produzido pela Fiocruz. Os comprimidos do medicamento similar (QUINACRIS®) produzidos pela Cristália são revestidos. A Fiocruz produz medicamentos sob a forma de comprimidos com revestimento em apresentações de 500 unidades e sem revestimento em apresentações de 10 unidades. Os medicamentos da Cristália são disponibilizados em apresentações de 10 e 200 unidades, sendo esta última, para destinação hospitalar. Por sua vez, LQFEX Cloroquina e Cloroquina Difosfato (Fiocruz) são disponibilizadas em apresentações de 50 envelopes kraft contendo 10 unidades ou de cartelas tipo blister alumínio/plástico contendo 500 unidades para destinação institucional (ANVISA, 2020).

Os medicamentos com destinação institucional, LQFEX Cloroquina e Cloroquina Difosfato (Fiocruz), apresentam custo máximo ao consumidor correspondente ao custo de fábrica, R\$ 44,98 e R\$ 44,62, respectivamente. Por outro lado, o similar QUINACRIS® com destinação hospitalar, o custo máximo ao consumidor (R\$ 119,00 a R\$ 148,75) varia entre 1,35 a 1,38 vezes do custo de fábrica (R\$ 164,51 a R\$ 205,64), considerado nenhum ou o valor máximo 20% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS), respectivamente (ANVISA, 2020e).

Dos três medicamentos, estão disponíveis as bulas dos similares Cloroquina Difosfato (Fiocruz) e QUINACRIS®. A bula deste último não traz informação quanto a idade mínima para uso do difosfato de cloroquina. Por sua vez, o medicamento é indicado a partir de 4 anos de idade de acordo com a bula da Cloroquina Difosfato produzido pela Fiocruz (ANVISA, 2020a,b; CRISTÁLIA, 2020).

## Hidroxicloroquina (sulfato)

No Brasil, o primeiro medicamento contendo sulfato de HCQ com registro no órgão sanitário competente foi o PLAQUINOL®, na categoria regulatória similar, em 17 de julho de 1997, sendo a detentora a empresa Sanofi Winthrop Farmaceutica LTDA. Este medicamento esteve disponível nas apresentações comprimidos revestidos de 200 mg e 400 mg até janeiro de 2006 (ANVISA, 2020a).

A categorização de medicamentos como genérico, só foi possível a partir da publicação da Lei 9.787 em 1999 que estabeleceu e definiu o medicamento genérico como aquele similar a um produto de referência ou inovador, com o qual se pretende sua intercambiabilidade, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade. O medicamento genérico deve ser designado pela Denominação Comum

Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI), ou seja, pelo nome do insumo farmacêutico ativo que lhe deu origem. Portanto, o medicamento genérico é um produto farmacêutico intercambiável por ser um equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança (BRASIL, 1999a).

Há cinco medicamentos contendo o fármaco HCQ na forma do sal sulfato, portanto, o fator de equivalência (1,29) do sal para base livre, em que 400 mg do sal sulfato corresponde a 309,6 mg de HCQ na forma de base livre, deve ser considerado durante a produção e sugere o uso da forma anidra. Duas formas polimórficas foram relatadas para o sulfato de HCQ, uma com fusão em cerca de 198 °C e a outra, com fusão em cerca de 240 °C, sendo assim a padronização da mesma no processo de produção é recomendável, considerando os seus impactos na solubilidade e estabilidade físico-química do produto acabado (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011; PINDELSKA; SOKAL; KOLODZIEJSKI, 2017).

Estes medicamentos estão registrados junto a Anvisa nas categorias regulatórias, novo PLAQUINOL® (Sanofi Medley Farmacêutica LTDA), similar PAPILUP® (Germed Farmacêutica LTDA) e REUQUINOL® (Apsen Farmacêutica S/A), e genérico sulfato de hidroxicloroquina (EMS S/A e Sanofi Medley Farmacêutica LTDA), os quais expiram entre 2026 e 2029 (ANVISA, 2020a). Desta forma, têm-se que a comercialização do sulfato de HCQ é autorizada pelo órgão sanitário há 23 anos para tratamento de indivíduos com artrite reumatoide, lúpus eritematoso, condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar e malária (ANVISA, 2020a).

PLAQUINOL®, medicamento de categoria regulatória novo, consta da lista de medicamentos de referência com inclusão em 12 de novembro de 2012, o que concorda com a definição de medicamento de referência dada pela Lei 9.787 (ANVISA, 2020c; BRASIL, 1999a). REUQUINOL® e PAPILUP® estão mencionados na lista de medicamentos similares intercambiáveis cujas inclusões foram mais recentes, respectivamente, em 30 de abril de 2018 e 30 de setembro de 2019 (ANVISA, 2020b). Os medicamentos genéricos dos laboratórios EMS S/A e Sanofi Medley Farmacêutica LTDA também são referidos na lista específica da Anvisa. Os registros destes dois últimos publicados, respectivamente, em 06 de agosto de 2018 e 17 de dezembro de 2018 (ANVISA, 2020d).

Todos estes medicamentos são disponibilizados na forma farmacêutica sólida comprimido revestido, acondicionados em cartelas do tipo blister constituída por alumínio e plástico e destinados ao uso por via oral. Sugere-se que o revestimento dos comprimidos seja necessário para contribuir com a estabilidade química do sulfato de HCQ, visto que a sua degradação fotoquímica já foi relatada, formando produtos de degradação potencialmente tóxicos (TONNESEN; GRISLINGAAS; KARLSEN, 1988).

Os medicamentos referência (PLAQUINOL®) e genérico cuja empresa Sanofi Medley Farmacêutica é detentora dos registros estão disponíveis em caixas contendo 30

unidades. Por sua vez, apresentação não fracionável dos medicamentos PAPILUP® e do genérico da empresa EMS estão disponíveis em caixas contendo 10, 20, 30 e 60 unidades, bem como, em cartucho contendo 100 unidades do PAPILUP®. Também consta apresentação do laboratório EMS em cartucho com 100 unidades, porém para fracionamento. Estes medicamentos ainda estão disponíveis em cartuchos com 200 unidades destinados ao uso hospitalar. Além de estar disponível em caixas com 60 e 30 unidades, o REUQUINOL® é o único que também pode ser encontrado em apresentações com 14 e 7 unidades. De acordo com as bulas disponíveis na página eletrônica da Anvisa (exceto genérico Sanofi Medley Farmacêutica LTDA), o uso dos medicamentos contendo sulfato de HCQ está indicado para pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos (ANVISA, 2020a).

Para as apresentações com 30 comprimidos dos medicamentos PLAQUINOL, PAPILUP, REUQUINOL e genérico EMS S/A, a relação entre o custo máximo ao consumidor (R\$ 93,11 a R\$ 116,39; R\$ 72,05 a R\$ 90,07; R\$ 71,13 a R\$ 88,90 e R\$ 60,52 a R\$ 75,66) e o custo de fábrica (R\$ 67,35 a R\$ 84,19; R\$ 52,12 a R\$ 65,15; R\$ 51,45 a R\$ 64,31 e R\$ 43,78 a R\$ 54,73) considerando nenhum ou o valor máximo do ICMS 20 %, respectivamente, foi de 1,38 vezes (ANVISA, 2020e). Contudo, é evidente como o medicamento genérico favorece o acesso ao tratamento farmacológico para população, por representar 47 % e menos de 85 % do valor dos medicamento de referência e similares, respectivamente.

O sulfato de HCQ é classificado como fármaco classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade) conforme o SC B (PAULI et al., 2019; PLOGER et al., 2018). Estudos complementares de dissolução em três meios diferentes dentro da faixa de pH fisiologicamente relevante podem sugerir a indicação de um fármaco classe I do SCB como candidato à bioisenção. Situação em que deve ser demonstrada que a formulação do medicamento similar ou genérico, constituída pelos mesmos excipientes do medicamento de referência, apresenta unidades farmacêuticas com dissolução rápida nos meios, ou seja, pelo menos 85 % do fármaco dissolvido em 30 minutos (BRASIL, 2011).

## EXCIPIENTES

O estudo das bulas dos medicamentos possibilitou o conhecimento da composição qualitativa das formulações de cada medicamento (Tabela 2) para elaboração da Tabela 3 que apresenta dados de todos os insumos farmacêuticos não ativos (IFNA), também conhecidos como excipientes. Independente do insumo farmacêutico ativo empregado, muitos destes excipientes são comumente empregados na produção da forma

farmacêutica comprimidos de liberação imediata para administração por via oral (ANVISA 2020; ANVISA, 2020a; CRISTÁLIA, 2020).

Tabela 2 – Composição qualitativa dos medicamentos contendo difosfato de cloroquina (250 mg)<sup>a</sup> e sulfato de hidroxicloroquina (400 mg)<sup>b</sup> de acordo com as bulas disponíveis

NOME COMERCIAL	CONSTITUINTES
Cloroquina Difosfato <sup>a</sup>	(1) Água purificada, amido de milho, estearato de magnésio, manitol oral em pó, talco 325 mesh (2) Amido de milho, estearato de magnésio, manitol, talco. Revestimento: álcool polivinílico, talco, macrogol, polissorbatato 80
QUINACRIS <sup>a</sup>	Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose, macrogol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, povidona, silicato de magnésio, talco farmacêutico
PAPILUP <sup>b</sup>	Amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio
PLAQUINOL <sup>b</sup>	Amido de milho, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio.
REUQUINOL <sup>b</sup>	Amido, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol, povidona.
Sulfato de hidroxicloroquina EMS S/A <sup>b</sup>	Amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio

(1) comprimido simples, (2) comprimido revestido. Bulas indisponíveis: LQFEX Cloroquina e sulfato de hidroxicloroquina Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.

Tabela 3 – Dados dos insumos farmacêuticos não ativos presentes nos medicamentos a base de cloroquina e hidroxicloroquina disponíveis no Brasil

EXCIPIENTE	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA	CONCENTRAÇÃO USUAL (%)
Álcool polivinílico	Agente de revestimento <sup>1</sup>	5-12 <sup>1</sup>
Amido (de milho)	Aglutinante <sup>1</sup>	3-20 <sup>1</sup>
	Antiaderente <sup>1</sup>	3-10 <sup>1</sup>
	Desintegrante <sup>1</sup>	3-25 <sup>1</sup>
	Diluyente <sup>1</sup>	-
Amido pré-gelatinizado	Aglutinante <sup>1</sup>	5-20 <sup>1</sup>
	Desintegrante <sup>1</sup>	5-10 <sup>1</sup>
	Diluyente <sup>1</sup>	5-75 <sup>1</sup>
Celulose microcristalina	Aglutinante/diluyente <sup>1</sup>	20-90 <sup>1</sup>
	Desintegrante <sup>1</sup>	5-15 <sup>1</sup>
Croscarmelose sódica	Desintegrante <sup>1</sup>	0,5-5 <sup>1</sup>
Dióxido de silício (coloidal)	Deslizante <sup>1</sup>	0,1-1 <sup>1</sup>
Dióxido de titânio	Agente de revestimento, opacificante	-
Estearato de magnésio	Lubrificante <sup>1</sup>	0,25-5 <sup>1</sup>
Fosfato de cálcio dibásico di-hidratado	Diluyente <sup>2</sup>	-
Hipromelose ou hidroxipropilmetilcelulose	Agente de revestimento <sup>1</sup>	2-20 <sup>1</sup>
	Aglutinante <sup>1</sup>	2-5 <sup>1</sup>
Lactose (monoidratada)	Diluyente <sup>1</sup>	-

Macrogol 400 ou polietilenoglicol 400	Agente de revestimento, plastificante <sup>1</sup>	-
Manitol oral em pó	Diluyente <sup>1</sup>	10-90 <sup>1</sup>
	Plastificante <sup>1</sup>	-
Povidona	Agente de revestimento, aglutinante, diluyente <sup>1</sup>	0,5-5 <sup>1</sup>
Óxido de ferro amarelo	Pigmento <sup>1,2</sup>	0,1 <sup>2</sup>
Óxido de ferro vermelho	Pigmento <sup>1,2</sup>	0,1 <sup>2</sup>
Polissorbato 80	Agente molhante <sup>1</sup>	0,1-3 <sup>1</sup>
Silicato de magnésio	Deslizante <sup>1</sup>	-
Talco farmacêutico	Diluyente <sup>1</sup>	5-30 <sup>1</sup>
	Lubrificante <sup>1</sup>	1-10 <sup>1</sup>

Fontes: <sup>1</sup>ROWE et al. 2012; <sup>2</sup>ANSEL et al., 2011

Com exceção dos medicamentos genérico sulfato de hidroxicloroquina da Sanofi Medley Farmacêutica LTDA e o medicamento similar LQFEX Cloroquina (sal difosfato), cujas bulas não foram encontradas, os demais apresentam em sua composição estearato de magnésio, excipiente empregado em pequenas quantidades para melhorar as propriedades de fluxo da mistura de pó da formulação, garantindo seu escoamento até as matrizes das máquinas de compressão empregadas na produção de comprimidos. Todos os medicamentos fabricados na forma de comprimidos revestidos contêm macrogol 400 (polietilenoglicol 400), excipiente de propriedade plastificante empregado em conjunto com outros polímeros para formação de película. Apenas o revestimento dos comprimidos de Cloroquina Difosfato produzidos pela Fiocruz eram constituídos por álcool polivinílico, polissorbato 80 e talco. Os demais medicamentos contendo difosfato de CQ contêm hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose) como polímero formador de filme e dióxido de titânio como agente opacificante empregado na cobertura de comprimidos, respectivamente (ANSEL et al., 2011; ANVISA, 2020; ANVISA, 2020a; AULTON, 2016; CRISTÁLIA, 2020; ROWE et al., 2012).

Os medicamentos contendo sulfato de HCQ registrados como genérico EMS e similar PAPILUP® apresentam em sua constituição amido pré-gelatinizado; PLAQUINOL®, REUQUINOL® e Cloroquina Difosfato (comprimidos revestidos ou não) produzidos pela Fiocruz apresentam amido (de milho). O medicamento QUINACRIS apresenta celulose microcristalina como diluente, aglutinante ou desintegrante. REUQUINOL® e QUINACRIS® contém ainda croscarmelose sódica como desintegrante, lactose como diluente, e povidona como agente aglutinante e/ou agente de revestimento. À exceção do REUQUINOL®, os demais medicamentos contendo sulfato de HCQ tem ainda em sua composição o excipiente fosfato de cálcio dibásico di-hidratado. Consta ainda da formulação dos medicamentos similares contendo difosfato de CQ produzidos pela Fiocruz e pela Cristália (QUINACRIS), o lubrificante e diluente talco farmacêutico (ANSEL et al., 2011, ANVISA, 2020, ANVISA, 2020a; AULTON, 2016; CRISTÁLIA, 2020; ROWE et al., 2012).

O medicamento difosfato de CQ similar produzido pela Cristália é o único que possui como constituintes dióxido de silício (coloidal) e silicato de magnésio, ambos excipientes com propriedades deslizantes. Também consta a inclusão dos pigmentos óxidos de ferro amarelo e vermelho. Por sua vez, os medicamentos produzidos pela Fiocruz são os únicos a empregar manitol como diluente (ANVISA, 2020; ANVISA, 2020a; AULTON, 2016; CRISTÁLIA, 2020; ROWE et al., 2012). Segundo consta na RDC 37 de 3 de agosto de 2011, o manitol é um excipiente que quando adicionado ao medicamento pode comprovadamente afetar a biodisponibilidade do fármaco (BRASIL, 2011).

Em vista do exposto, a composição qualitativa dos medicamentos à base de HCQ sulfato genérico EMS, similar PAPILUP e referência PLAQUINOL não diferem entre si, fato que sugere uma possível equivalência farmacêutica entres estes medicamentos, visto que os excipientes presentes podem influenciar a liberação do fármaco a partir da formulação de forma similar àquela do medicamento referência (BUTLER, DRESSMAN, 2010). PAPILUP e REUQUINOL estão registrados como similares intercambiáveis de PLAQUINOL, logo, foram realizados testes *in vivo* que demonstraram biodisponibilidades equivalentes entre estes medicamentos, ou seja, possuem qualidade, segurança e eficácia equiparáveis àquela do medicamento referência (BRASIL, 2014).

Por outro lado, a composição qualitativa dos medicamentos similares contendo difosfato de CQ difere entre os fabricantes. Conforme já mencionado, estes medicamentos não constam da lista de similares intercambiáveis (ANVISA, 2020b). Nessa situação, é necessário obter informação do comportamento da liberação do fármaco a partir das diferentes formulações. Para tanto, deve-se checar a incorporação do difosfato de CQ em formulação de composição de excipiente padronizada, mediante a caracterização do perfil de dissolução em três meios diferentes que simulam distintas porções do trato gastrointestinal, conforme critérios regulatórios da Anvisa definidos por meio da RDC 37 de 3 de agosto de 2011 (BRASIL, 2011). Estes testes *in vitro* são requeridos para o estudo

de equivalência farmacêutica. Além disso, os estudos de dissolução também constituem ferramenta auxiliar na eleição de fármacos candidatos à bioisenção com base no SCB, neste caso de fármacos classe I (BRASIL, 2011). A classe I do SCB é sugerida para o difosfato de CQ e atribuída ao sulfato de HCQ (VERBEECK et al., 2005; PAULI et al., 2019; PLOGER et al., 2018), com base na alta solubilidade associada a uma adequada permeabilidade intestinal, a qual não constitui etapa limitante do processo de absorção. Contudo, de acordo com as autoridades reguladoras alemãs, a CQ não é um fármaco para o qual a bioisenção possa ser concedida devido a questões relacionadas ao seu índice terapêutico e sua farmacocinética (GLEITER et al., 1998).

Por fim, cabe ressaltar que além da composição qualitativa, a composição quantitativa de determinados excipientes (amido dentre outros) também pode influenciar no comportamento de liberação do fármaco e em sua dissolução a partir da forma farmacêutica (BRASIL, 2016; PILPEL et al., 1978).

## Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Consultas listas de preços de medicamentos. 2020e. Acesso: 21 de maio de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Consultas medicamentos. Difosfato de cloroquina. 2020. Acesso: 12 de maio de 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=3758>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Consultas medicamentos. Sulfato de hidroxiclороquina. 2020a. Acesso: 12 de maio de 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8518>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Consultas medicamentos. Sulfato de hidroxiclороquina. 2020d. Acesso: 30 de março de 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8518>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014. Diário Oficial da União, 11 maio de 2020b. Acesso: 14 de maio de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/1.1+Gen%C3%A9ricos+registrados+-+por+nome+do+gen%C3%A9rico+27-08-2019/9e4ce425-7915-4cc1-b870-05ee305c1a8f>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Lista A de Medicamentos de Referência. Diário Oficial da União, 06 de maio de 2020c. Acesso: 14 de maio de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4412457/Lista+A+Inclu%C3%ADdos+06+05+2020.pdf/133aac0c-528c-469b-a2bc-40ce0884f9e5>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [ANVISA]. Lista de Medicamentos Genéricos Registrados. Diário Oficial da União, 05 de agosto 2019. Acesso: 14 de maio de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-genericos-registrados>

ALLEN, L. V. Jr. Chloroquine Phosphate 15 mg/mL in SyrSpend SF pH4. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 23, n. 3, p. 231, 2019. <http://www.ijpc.com//Products>

ALLEN, L. V. Jr. Chloroquine Phosphate 15-mg/mL oral liquid. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 10, n. 2, p. 10-15, 2006. <https://ijpc.com//Products>

ALLEN, L. V. Jr. Chloroquine Phosphate 250-mg. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 19, n. 4, p. 327, 2015. <https://ijpc.com//Products>

ALLEN, L. V. Jr. Hydroxychloroquine Sulfate 25 mg/mL in oral mix or oral mix SF. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 21, n. 6, p. 494, 2017. <https://ijpc.com//Products>

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L.V. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 698 p.

AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 855 p.

BJAEN, A. B. et al. Polymorphism of chloroquine diphosphate. *International journal of pharmaceutics*, v. 92, n. 1-3, p. 183-189, 1993. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(93\)90278-N](https://doi.org/10.1016/0378-5173(93)90278-N)

BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Secretaria dos Colaboradores. Comitê de Medicamentos e Produtos Magistrais. Manual de Orientação ao Farmacêutico: Manual de Equivalência Sal/Base. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2016. [https://www.crfsp.org.br/documentos/materiaistecnicos/Manual de Equivalencia SalBase.pdf](https://www.crfsp.org.br/documentos/materiaistecnicos/Manual%20de%20Equivalencia%20SalBase.pdf)

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 27 jan 1999, seção 1, p. 1. Acesso 19 de maio de 2020. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm)

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, 11 fev 1999a; Seção 1, n. 29-E, p. 1. ISSN 1415-1537. Acesso 19 de maio de 2020. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9787.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União, 05 ago 2011; Seção 1, n. 150, p. 117. ISSN 1677-7042. Acesso em 20 de maio de 2020. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0037\\_03\\_08\\_2011.pdf/13c41657-e93b-4d09-99eb-377f760f3aa0](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0037_03_08_2011.pdf/13c41657-e93b-4d09-99eb-377f760f3aa0)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Diário Oficial da União 13 out 2014; Seção 1, n. 197, p. 659-660. ISSN 1677-7042. Acesso em 19 de maio de 2020. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=13/10/2014&jornal=1&pagina=660&totalArquivos=760>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União 9 out 2007; Seção 1, n. 195, p. 29-58. ISSN 1677-7042. Acesso em 22 de maio de 2020. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_67\\_2007\\_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial da União 08 abr 2016a; Seção 1, n. 67: p. 32-41. ISSN 1677-7042. Acesso em 19 de maio de 2020. Disponível em:

[http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22668285/do1-2016-04-08-resolucao-rdc-n-73-de-7-de-abril-de-2016-22668119](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22668285/do1-2016-04-08-resolucao-rdc-n-73-de-7-de-abril-de-2016-22668119)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da União 24 nov 2008; Seção 1, n. 228, p. 58-59. ISSN 1677-7042. Acesso em 22 de maio de 2020. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/RES%2087%20de%20%2021-11-2008.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 351, de 20 de março de 2020. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. Diário Oficial da União 20 mar 2020a; Seção 1, n. 55-G, p. 5. ISSN 1677-7042. Acesso em 22 de maio de 2020. Disponível em: [http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22668285/do1-2016-04-08-resolucao-rdc-n-73-de-7-de-abril-de-2016-22668119](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22668285/do1-2016-04-08-resolucao-rdc-n-73-de-7-de-abril-de-2016-22668119)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 354, de 23 de março de 2020. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 351, de 20 de março de 2020. Diário Oficial da União 23 mar 2020b; Seção 1-extra, n. 56-C, p. 5. ISSN 1677-7042. Acesso em 22 de maio de 2020. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-354-de-23-de-marco-de-2020-249317430>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais:Rename 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 217p. Acesso: 21 de maio de 2020. <http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-rename>

BUTLER J. M.; DRESSMAN, J. B. The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 99, n. 12, p. 4940-4954, 2010. <https://doi.org/10.1002/jps.2217>

CRISTÁLIA. QUINACRIS difosfato de cloroquina 250 mg. Acesso: 30 de março de 2020. Disponível em: [https://www.cristalia.com.br/arquivos\\_medicamentos/270/Quina\\_cris.pdf](https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/270/Quina_cris.pdf)

FURUSETH, S.; KARLSEN, J; MOSTAD, A; ROËMMING, C; SALMEN, R; TOËNNESEN, H. H. N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1, N1-diethyl-1, 4-pentanediamine. An X-ray diffraction study of chloroquine diphosphate hydrate. *Acta chemica scandinavica (1989)*, v. 44, n. 7, p. 741-745, 1990. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.44-0741>

GAUTRET P.; LAGIER J.-C.; PAROLA, P., HOANG, V. T.; MEDDEB, L.; MAILHE, M.; DOUDIER, B.; COURJON, J.; GIORDANENGO, V.; VIEIRA, V. E.; DUPONT, H. T.; HONORÉ, S.; COLSON, P.; CHABRIÈRE, E.; SCOLA, B. La; ROLAIN J.-M.; BROUQUI, P.; RAOULT, D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. In Press 20 March 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

GLEITER, C.H.; KLOTZ, U., KUHLMANN, J., BLUME, H.; STANISLAUS, F.; HARDER, S.; PAULUS, H.; POETHKO-MULLER, C.; HOLZ-SLOMCZYK, M. When are bioavailability studies required? A German proposal. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 38, n. 10, p. 904–911, 1998. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04385.x>

MEHRA, M. R.; DESAI, S. S.; RUSCHITZKA, F.; PATEL, A. N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 22 May, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4<sup>a</sup> ed. London: Pharmaceutical Press, 2011. 2609 p.

PAULI, E.; JOSHI, H.; VASAVADA, A.; BRACKETT, J.; TOWA, L. Evaluation of an immediate-release formulation of hydroxychloroquine sulfate with an interwoven pediatric taste-masking system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 109, n. 4, p. 1493-1497, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.12.014>

PILPEL, N.; OTUYEMI, S. O.; KURUP, T. R. R. Factors affecting the disintegration and dissolution of chloroquine phosphate/starch tablets. *Journal of Pharmacy and*

*Pharmacology*, v. 30, n. 1, p. 214-219, 1978. <https://doi.org/10.1111/j.2042.7158.1978.tb13207>

PINDELSKA, E.; SOKAL, A.; KOLODZIEJSKI, W. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Advanced drug delivery reviews*, v. 117, p. 111-146, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.014>

PLOGER, G. F.; HOFSSASS, M. A.; DRESSMAN, J. B. Solubility determination of active pharmaceutical ingredients which have been recently added to the list of essential medicines in the context of the Biopharmaceutics Classification System–Biowaiver. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 107, n. 6, p.1478-1488, 2018. [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(18\)30069-8/pdf](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(18)30069-8/pdf)

PRESTON, H. S.; STEWART, J. M. The crystal structure of the antimalarial chloroquine diphosphate monohydrate. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, n. 18, p. 1142-1143, 1970. <https://doi.org/10.1039/C29700001142>

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; FENTON, M. E.; COOK, W. G. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 7. ed. London: Pharmaceutical Press, 2012. xxviii, 1033 p.

TONNESEN, H. H.; GRISLINGAAS, A. L.; WOO, S. O.; KARLSEN, J. Photochemical stability of antimalarial. I. Hydroxychloroquine. *International journal of pharmaceutics*, v. 43, n. 3, p. 215-219, 1988. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(88\)90276-1](https://doi.org/10.1016/0378-5173(88)90276-1)

VERBEECK, R. K. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: Chloroquine phosphate, chloroquine sulfate, and chloroquine hydrochloride. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 94, n. 7, p. 1389-1395, 2005. <https://doi.org/10.1002/jps.20343>