

Anelli de Sena Araújo

Faculdade Pernambucana de Saúde

Rita de Cássia Vasconcelos Costa

Faculdade Pernambucana de Saúde

Severino Grangeiro Júnior

Faculdade Pernambucana de Saúde

Osni de Sá Viana

Faculdade Pernambucana de Saúde

RESUMO

O paracetamol é um dos analgésicos mais utilizados no mundo. Sendo as formas farmacêuticas, comprimidos e gotas as mais comuns. Este trabalho teve como objetivo principal o estudo comparativo da qualidade de comprimidos de paracetamol 750 mg, referência, genérico e similar de três diferentes fabricantes comercializados no estado de Pernambuco, sendo codificados como R, G1, G2 e S. As análises foram realizadas em conformidade com a monografia do paracetamol comprimido, descrita na Farmacopeia Brasileira (2010). Foram também, comparados os perfis de dissolução dos medicamentos testes frente ao de referência (Tylenol®). Os genéricos G1 e G2 foram aprovados em todos os testes físicos e de doseamento a que foram submetidos, pois apresentam qualidade quando comparados ao medicamento de referência, entretanto o G2 apresentou fatores de semelhança (f_2) e diferença (f_1) fora dos parâmetros especificados. O Similar S, apesar de estar com uma maior dureza e uma maior variação do peso médio, em relação aos demais medicamentos testados foi aprovado nos demais testes físico-químicos, incluindo doseamento e perfil de dissolução.

Palavras-chave: Paracetamol; medicamentos; analgésicos; controle de qualidade.

INTRODUÇÃO

O paracetamol, também chamado de acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol, é o analgésico e antitérmico mais utilizado nos dias atuais.¹⁰ Seu principal uso é no tratamento de dores tanto leves quanto moderadas, quando não há necessidade de efeito anti-inflamatório. Devido a sua elevada segurança, tolerabilidade e escassa interação com outros medicamentos, admite-se que seja uma das melhores alternativas terapêuticas infantis.¹² O paracetamol geralmente é bem tolerado. Pode ocorrer exantema eritematoso

ou urticariforme, acompanhado de febre e lesões mucosas. Os pacientes que manifestam reações de hipersensibilidade aos salicilatos raramente exibem sensibilidade ao paracetamol. Outros efeitos que podem ser apresentados são a necrose tubular renal e o coma hipoglicêmico. O efeito adverso mais grave descrito com a superdosagem aguda de paracetamol é uma necrose hepática, dose dependente, potencialmente fatal. A necrose hepática e a tubular renal são o resultado de um desequilíbrio entre a produção de metabólito altamente reativo e a disponibilidade de glutatona. Com disponibilidade normal de glutatona, a dose mortal de paracetamol é de aproximadamente 10g; mas há várias causas que podem diminuir estas doses como (tratamento concomitante com doxorrubicina ou alcoolismo crônico).

O tratamento deve ser iniciado com N-acetilcisteína por via intravenosa, sem esperar que apareçam os sintomas, pois a necrose é irreversível.¹² A droga para alcançar seu local de ação, na maioria dos casos é obrigada a atravessar diversas barreiras biológicas, como: o epitélio gastrointestinal; endotélio vascular e membranas plasmáticas. Quando essa travessia leva a droga até o sangue, temos a absorção; se transporta a droga do sangue até os tecidos do corpo, o fenômeno se chama distribuição. A absorção tem por finalidade transferir a droga do lugar onde é administrada para os fluidos circulantes, representados especialmente pelo sangue. Depois de administrada e absorvida, a droga é distribuída, isto é transportada pelo sangue e outros fluidos aos tecidos do corpo.¹⁹ No sangue, quase todas as drogas se subdividem em duas partes: uma livre, dissolvida no plasma, e outra que se liga às proteínas plasmáticas, especialmente à fração albumínica. Farmacologicamente, somente a parte livre é que pode ser distribuída e a parte ligada às proteínas constitui fração de reserva das drogas, tornando-se somente ativa no momento que se converte em porção livre.¹⁸

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas de administração oral, a exemplo dos comprimidos, depende da capacidade desses de se libertarem da formulação e solubilizar em condições fisiológicas, bem como da sua permeabilidade ao longo do trato gastrointestinal. A capacidade de um fármaco estar disponível para ser absorvido, é avaliada através de estudos de dissolução, que permite inferir sobre o perfil de liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica de origem através da análise em tempos pré-determinados.²⁰

Nas formas farmacêuticas sólidas, a dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes do próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas. Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e a bioequivalência.⁹

Existem vários métodos propostos na literatura para a realização da comparação de perfis de dissolução, divididos em modelos dependentes.²⁴

Acredita-se que entre todos os métodos possíveis os fatores de semelhança (f2), e o fator de diferença (f1), são os mais utilizados devido a facilidade de aplicação e interpretação, o que leva vários órgãos regulatórios, como Food And Drug Ad (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a adotá-los, especialmente f2, como indicativo da semelhança entre perfis de dissolução.

Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução de medicamentos genéricos e similares, comercializados no mercado nacional e internacional, têm demonstrado diferenças significativas entre as preparações, alertando para a falta da intercambialidade.¹⁴

Desta forma o objetivo deste estudo foi comparar a qualidade de comprimidos de paracetamol 750 mg referência com outros três apresentações, sendo dois genéricos e um similar, tomando por base os parâmetros farmacopeicos.

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 terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro*.²¹ Estes testes devem ser realizados por laboratórios credenciados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos (REBLAS) que possuem índice de segurança e confiabilidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes

Acetona (MERCK® – Alemanha); Ácido clorídrico (MERCK® – Alemanha); Ácido fórmico (MERCK® – Alemanha); Brometo de potássio (MERCK® – Alemanha); Butanossulfonato de sódio (SIGMA-ALDRICH – França); Clorofórmio (MERCK® – Alemanha); Etanol (MERCK® – Alemanha); Éter etílico (MERCK® – Alemanha); Fosfatode potássio monobásico (VETEC – Brasil); Hidróxido de sódio (CARLO ERBA – Itália); Metanol (MERCK® – Alemanha); Tolueno (VETEC – Brasil); p-cloroacetanilida (NEON – Brasil).

Equipamentos

Balança semi-analítica, GEHAKA, modelo BK 400, série 07061150300101; aparelho de dureza, NOVA ÉTICA, modelo DUR 2980100, série 20966/10; aparelho de friabilidade, NOVA ÉTICA, modelo 300.1, série 20696/10; aparelho de desintegração, NOVA ÉTICA, modelo 301, código 32DES002; aparelho dissolutor, modelo Erweka DT80, série 96303370028; espectrofotômetro UV – VIS, SHIMADZU UV – 2401PC.

Substância química de referência (SQR)

Paracetamol - Padrão Secundário - teor 99,30%, lote 16837, validade 01/2014.

Amostras

Foram analisados o medicamento referência e duas marcas comerciais de comprimidos genéricos e uma marca comercial de comprimidos similar contendo paracetamol 750 mg, classificadas neste trabalho como: genérico G1 (medicamento sem revestimento – Lote: MM 1088), genérico G2 (medicamento sem revestimento – Lote: 12E44F), similar S (medicamento sem revestimento – Lote: 1200871), comercializados no estado de Pernambuco. Para comparação dos resultados foi utilizado o medicamento referência R (medicamento revestido – Lote: RGL064).

Estudos de equivalência farmacêutica

As análises de controle de qualidade foram realizadas conforme a monografia do paracetamol comprimidos, descrita na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010). Foram analisados os testes físico-químicos.

a) Testes Físicos Determinação de peso

A determinação da variação de peso foi realizada de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010), através da pesagem individual de 20 comprimidos, seguida da determinação da variação percentual do peso dos comprimidos, em relação à média.

Dureza

Para o teste de dureza, 10 comprimidos individualmente foram submetidos a uma força necessária para esmagamento ou ruptura sob pressão radial. A força foi medida em Newton (N), conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2010).

Friabilidade

Para o teste de friabilidade, 20 comprimidos foram inicialmente pesados e submetidos à ação do friabilômetro por 4 minutos, a uma velocidade de 25 rpm. Após o teste, os comprimidos íntegros e livres de

poeira, foram novamente pesados. A porcentagem de friabilidade foi calculada conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010). Esse teste foi realizado nos comprimidos genéricos e similar.

Desintegração

O teste foi realizado com seis comprimidos, segundo os critérios descritos na Farmacopeia Brasileira (2010), utilizando água em temperatura de 37° C, como líquido de imersão.

a) Testes Químicos Doseamento

Pesaram-se e pulverizaram-se 20 comprimidos. Utilizou-se a quantidade de pó equivalente a 0,15 g de paracetamol para balão volumétrico de 200 mL, adicionou-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, completou-se o volume com água e agitou-se mecanicamente por 15 minutos. Filtrou-se e diluiu-se 10 mL do filtrado para um balão de 100 mL com água. Adicionou-se 10 mL de hidróxido de sódio a 0,1 M mais 10 mL da solução anterior e completou-se o volume com água. Utilizou-se uma solução padrão de paracetamol SQR com NaOH 0,01 M. Mediu-se a absorvância das soluções em cubetas de quartzo de 1 cm, no comprimento de onda de 257 nm, empregando-se hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero.

Perfil de dissolução

Para o teste utilizou-se 12 amostras, nas seguintes condições: meio 900 mL de tampão fosfato pH 5,8, temperatura 37° C, cestas com 50 rpm, para construção dos perfis de dissolução alíquotas foram coletadas nos tempos de 5, 10, 15, 30 e 45 minutos. Retirou-se 20 mL do meio de dissolução, filtrou-se e diluiu-se, com tampão fosfato pH 5,8 até espectrofotômetro de absorção molecular, à um comprimento de onda de 243 nm, em comparação com uma solução de paracetamol SQR. Para a realização do perfil de dissolução, utilizou-se o mesmo método do teste de dissolução seguindo os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira (2010) que estabelece que, no mínimo, 80% do fármaco deve estar liberado no meio de dissolução, após 30 minutos. Conforme demonstrado no quadro 1 (anexo). Os cálculos para obtenção dos fatores de semelhança e diferença, entre os medicamentos testes e o referência, foram obtidos utilizando planilhas disponíveis pela ANVISA para obtenção dos perfis de dissolução.

RESULTADOS

Estudos de equivalência farmacêutica.

Os valores obtidos na determinação de peso, nos testes de dureza, friabilidade e desintegração estão descritos na Tabela 1 (anexo).

Doseamento

Os valores do doseamento dos comprimidos de paracetamol foram os seguintes: R (Tylenol) = 100,28% ; G1 (genérico 1) = 101,18%; G2 (genérico 2) = 97,13% e S (similar) = 100,03%, conforme descritos na Figura 1 (anexo).

Perfis de dissolução

Nos perfis de dissolução, todos os medicamentos testados (Tylenol®, Genérico 1 e2 e o Similar) alcançaram 80% do fármaco liberado no meio de dissolução em 30 minutos, conforme descritos na Figura 2 (anexo).

DISCUSSÃO

Sabe-se que os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfícies lisas e destituída de defeitos como fissuras, falhas e contaminação. Neste contexto todos os comprimidos testados em nosso trabalho (G1, G2 e S), apresentaram resultados físicos e de doseamento dentro das especificações farmacopéicas, que remete que a avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e qualidade do produto, durante todo o prazo de validade.¹⁷

Entretanto, como a determinação de peso médio informa a homogeneidade por unidade do lote e estabelece uma ferramenta essencial para o controle de qualidade, este teste pode indicar a ineficiência do processo de produção dos comprimidos, o medicamento similar (S) testado, apresentou uma variação maior em relação aos demais. Segundo a especificação a variação $\pm 5\%$. Os genéricos G1 e G2 foram aprovados em todos os testes a que foram submetidos, pois apresentaram qualidade quando comparados ao medicamento de referência. Entretanto, para fins oficiais, sabe-se que a especificação de peso médio segue parâmetros técnicos industriais e são definidos em função da punção utilizada pela indústria, os excipientes e formulação, sendo necessário manter o teor adequado com a especificação descrita na embalagem do produto (750 mg

de paracetamol). Da mesma forma, a dureza média para o similar foi a mais alta entre os testados, porém isso não interferiu nos demais resultados (friabilidade, desintegração, teor, doseamento e perfil de dissolução).

Para os demais ensaios físicos, todas as amostras analisadas foram aprovadas quando comparadas ao medicamento de referência. Todos os testes físicos estão descritos na tabela 1 (anexo).

No doseamento, a Farmacopeia Brasileira (2010) especifica que os comprimidos de paracetamol devem ter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada do ativo. Como base nestas especificações, todas as amostras analisadas foram aprovadas quando comparadas ao medicamento de referência, conforme demonstrado na Figura 1 (anexo).

A dissolução é, sem dúvida o teste de maior importância na avaliação da capacidade da forma farmacêutica liberar seu princípio ativo. Um fármaco somente pode ser absorvido quando se encontra dissolvido nos líquidos do trato gastrointestinal. A Farmacopeia Brasileira (2010) estabelece que, no mínimo, 80% do fármaco deve estar liberado no meio de dissolução, após 30 minutos, o que ocorreu com todos os medicamentos testados (Tylenol®, Genérico 1 e 2, e o Similar).

Em relação ao perfil de dissolução, a partir de agosto de 2010 (RDC nº 31), a ANVISA começou a adotar apenas o fator de semelhança (f2), sendo assim, o critério para que os dois perfis sejam considerados semelhantes, é que o valor do f2 esteja entre 50 e 100. Para aplicar f2, as seguintes condições devem ser observadas: (a) Avaliar 12 unidades de cada produto; (b) Empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta; (c) Incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos; (d) Para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%. Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 30 minutos, o fator f2 perde seu poder discriminativo, não sendo necessário calculá-lo.⁵ Entretanto, em nosso trabalho foram calculados os dois fatores (f1 e f2).

Dentre os perfis de dissolução obtidos em nosso estudo e apresentados na figura 02 a, todos os resultados apresentaram-se compatíveis com o medicamento de referência. Entretanto ao verificar os fatores de diferença e semelhança (f1 e f2), o medicamento genérico G2 ficou fora das especificações (figura 02 b). Comparando com estudo semelhante desenvolvido que avaliaram 10 marcas comerciais de comprimidos de paracetamol produzidos na Argentina, observaram uma notável diferença nos perfis de dissolução, embora todas as amostras cumprissem com os requisitos farmacopeicos.¹⁶ Em outro estudo, com outro fármaco, foi estudado três formulações contendo cloridrato de propranolol 40 mg e observaram que somente uma delas era potencialmente intercambiável com o medicamento referência.²⁰ Foram avaliadas quatro formulações de cimetidina e foi concluído que três eram equivalentes farmacêuticos e possuíam perfis de dissolução similar ao medicamento referência.⁴ Esses

dados ressaltam a importância do acompanhamento da qualidade lote a lote após a liberação dos registros de comercialização dos produtos.

CONCLUSÕES

Portanto, conforme os resultados demonstrados, podemos concluir que todos os medicamentos testados (G1, G2 e S) apresentaram compatibilidade com o medicamento referência. Porém, para serem considerados equivalentes farmacêuticos seriam necessários repetição dos ensaios em laboratórios oficiais credenciados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos (REBLAS) que possuem maior índice de segurança e confiabilidade.

Atualmente, após a liberação dos registros dos medicamentos genéricos ou similares, não existe uma fiscalização mais rigorosa desses produtos no mercado, por parte dos órgãos fiscalizadores oficiais. Portanto, independente dos resultados obtidos em nosso trabalho, ressaltamos a importância dos estudos de equivalência farmacêutica e controle de qualidade realizados por Universidades, Faculdades e Centros Acadêmicos, no intuito de atuar como órgãos auxiliares na fiscalização de produtos farmacêuticos comercializados.

ANEXOS

Meio de dissolução	tampão fosfato pH 5,8
Volume do meio de dissolução	900 mL
Aparelhagem	Cestas
Rotações	50 rpm
Tempos de coleta	5,10,15,30 e 45 minutos

Quadro 1. Parâmetros preconizados para a realização do perfil de dissolução em comprimidos de paracetamol 750 mg.

Produto	Peso médio (mg)	*Dureza (Kgf)	Friabilidade (%)	Desintegração (minutos)
Tylenol [®]	836	13,5	0,019	6,5
G1 (genérico)	835 (793 < peso) (877 > peso)	15	0,038	3
G2 (genérico)	804 (764 < peso) (844 > peso)	16	0,002	4
S (similar)	789 (750 < peso) (828 > peso)	>18	0,005	1,5
Especificação Farmacopeica do Tylenol (5%)	795 (mínimo) 878 (máximo)	>3,5	Menor ou igual 1,5	Até 30 minutos

Tabela 1. Parâmetros preconizados para a realização dos testes físicos em comprimidos de paracetamol 750 mg

*No teste de dureza, os fármacos não apresentaram ranhura. O fármaco “S” apresentou três comprimidos com alta resistência à pressão radial, não havendo quebra dos comprimidos. A capacidade máxima do durômetro (manual) é de 16 Kgf.

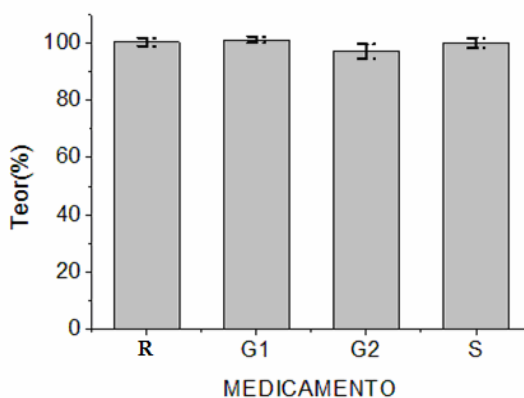


Figura 1: Valores do doseamento dos comprimidos de paracetamol R (tylenol): 100,28%; G1 (genérico 1): 101,18%; G2 (genérico 2): 97,13%; S (similar): 100,03%

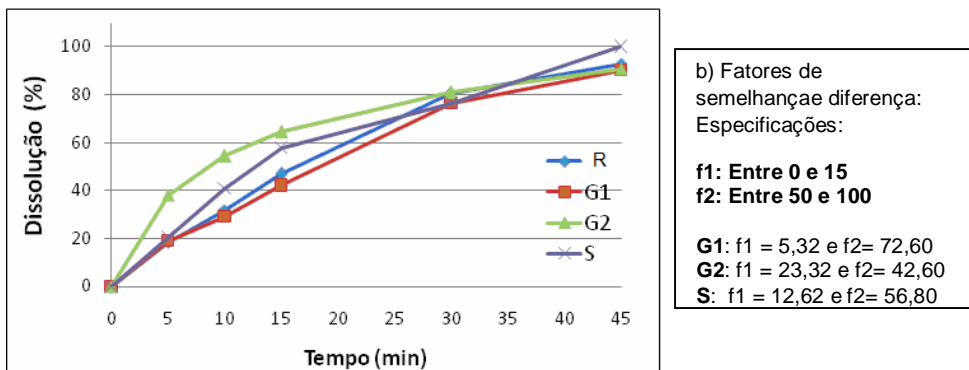


Figura 2: a) Perfis de dissolução comparativos entre medicamentos referência (R), genéricos (G1 e G2) e similar (S); b) valores dos fatores de diferença (f1) e semelhança (f2).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arancibia A. Calidad biofarmacéutica. Estudios in vitro y in vivo. Acta FarmBonaerense. 1991;10(2):123-33.380.
2. Aulton MA. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed; 2005. Editora Artmed.
3. Banker G, Anderson N R. Tablets. In Lachman L, Lieberman H A, Ekanig JL. RevCiênc Farm Básica Apl., 2012;33(3):373-378 Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
4. Bortoluzi P, Laporta LV. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. Disc Scientia: Ciências da Saúde, Santa Maria. 2008;8(1):21-38.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial da União, nº 154, 12 de agosto de 2010. Seção 1. p. 36.
6. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. Drugs. 1986;32(4):45-59.
7. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparacion of dissolution profiles. Eur J Pharm Sci. 2001;13:123-33.

8. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2010.
9. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. 4 th ed. Philadelphia: Lea& Febiger; 1991.
10. Goodman e Dilman. Manual de Farmacologia I. 1 ed; 2010. Editora Artmed.
11. Junior MVE. Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofen (uso de álcool, faixa etária e uso de outras medicações). GED gastroenterol. endosc.dig. 2011: 30(supl.1):06-47.
12. Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2003.
13. Korolkovas A, Burckhalter JH. Química farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
14. Laporta VL. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2012;33(3):373-378.
15. Molinari,H. Vade-mécum.16ª Ed.2010/2011. Editora Soriak.
16. Operto MA, Castellano PM, Kaufman TS. Evaluacion y analisis de parametros de calidad de comprimidos de paracetamol. Lat Am J Pharm. 2008;27(4):603-7.
17. Peixoto MM, Freitas Jr AS, Santos CAA, Caetité Jr E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. Infarma. 2005;40(13- 14):69-73.
18. Penildon Silva.Farmacologia. 8ª Ed. Rio de Janeiro; 2010 pg 44-66-67.
19. Rang & Dale Farmacologia. 6ª Ed; 2008. Editora Elsevier.
20. Rodrigues PO, Stulzer HK, Cruz AP, Foppa T, Cardoso TM, Silva MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. Infarma. 2006;18(3-4):16-21.
21. Shargel L, Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4th ed.Stamford: Appleton & Lange; 1999.
22. Storpirtis S. A equivalência farmacêutica no contexto da

intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: Bases técnicas e científicas. *Infarma* 2004; 16(4):9-10.

23. Viana OS, Junior SG. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. *Rev. Brás.Ciênc. Farm.* 2006 Out; 42(4).

24. Yuksel N, Kani AE, Baykara T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. *Int J Pharm.* 2000; 209:57-67.