

# CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO COMPARATIVO EM COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL REFERÊNCIA, SIMILAR E GENÉRICO

Elizângela Maria de SOUZA<sup>1</sup>

Helicélia B. Oliveira PORTO<sup>1</sup>

Renata Silva PRADO<sup>2</sup>

Lorena Maione SILVA<sup>3</sup>

Emmanuelle de Jesus SILVA<sup>4</sup>

**RESUMO:** O controle de qualidade é o setor responsável por assegurar a qualidade dos produtos. Desvios de qualidade em produtos farmacêuticos, especialmente, podem trazer graves prejuízos à saúde de seus consumidores. Este trabalho é um estudo descritivo quantitativo que testou a qualidade físico-química do medicamento paracetamol 500 mg na forma farmacêutica comprimido, das classes comerciais referência, similar e genérico, segundo metodologias e critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Foram realizados os testes de peso médio, dureza, tempo de desintegração, friabilidade, doseamento e uniformidade de doses unitárias, com o objetivo de comparar as classes farmacêuticas e avaliar segundo especificações farmacopéicas. Todas as amostras testadas estavam de acordo com os parâmetros físicos exigidos. Os testes químicos não atenderam às especificações de doseamento (valores inferiores a 95%), porém as apresentações mostraram-se de acordo com a especificação de uniformidade de doses.

**Palavras-chave:** Controle de qualidade. Testes físico-químicos. Paracetamol.

## PHYSICOCHEMICAL ASSAYS OF QUALITY CONTROL IN PARACETAMOL TABLETS COMPARING REFERENCE, SIMILAR AND GENERIC

**ABSTRACT:** Quality control is responsible for ensuring quality of products. Quality deviations in pharmaceuticals, especially, can bring serious damage to health of consumers. This work is a quantitative descriptive study which tested physicochemical quality of paracetamol 500 mg in tablet dosage form of commercial reference class, similar and generic, according to methodologies and criteria set by farmacopeia brasileira 5ª edição. Average weight, hardness, disintegration time, friability, dose determination and uniformity of dosage units tests were performed in order to compare drug classes and evaluate results according to pharmacopoeia specifications. All samples were in accordance with physical parameters requested. Chemical tests did not meet specifications for dose determination (values lower than 95%), however presentations were in accordance to uniformity of dosage specifications.

**Keywords:** Quality control. Physicochemical tests. Paracetamol.

## INTRODUÇÃO

Qualidade pode ser definida como, “um conjunto de atributos que se deseja para um determinado produto”. Desde a antiguidade o homem se preocupa com a qualidade de seus produtos. Com o passar dos anos o controle de qualidade evoluiu ao ponto que, hoje se pode prevenir os defeitos desde a etapa do projeto até o produto acabado (GIL; QUINTINO, 2010).

A legislação brasileira através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº17 de 16 de abril de 2010, determina que todo estabelecimento produtor de medicamentos deve possuir um controle de qualidade separado da linha de produção e dos demais departamentos envolvidos na fabricação dos fármacos (BRASIL; 2010). O controle de qualidade de medicamentos deve seguir rígidos parâmetros, pois, trata-se de produtos com características legais e éticas comprometidas com a saúde do consumidor, cuja qualidade deve ser obrigatória (GIL; GONÇALVES; FIGUEIREDO, 2010). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), determina que produtos que apresentem desvios de qualidade devem ser interditados, tendo sua distribuição e comercialização proibidas (PINTO; KANEKO; PINTO, 2010).

Existem disponíveis no mercado três classes farmacêuticas: referência, similar e genérico (HASENCLEVER, 2004). A lei 6.360/76, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, em acordo com a lei nº 9.787/99 que regulamenta o medicamento genérico, define medicamento similar como àquele que possui as mesmas características do medicamento referência, podendo variar somente quanto aos excipientes, embalagens e outros, devendo sempre ser identificado com o nome comercial. Medicamento referência é um medicamento contendo fármaco inovador, registrado pela ANVISA e comercializado no país após comprovação científica de eficácia, segurança e qualidade. Medicamento genérico é o produto de intercambialidade com o medicamento de referência comprovada por laboratórios de qualidade, comercializado após expiração de patente deste, que deve se apresentar com nomenclatura segundo a Denominação Comum Brasileira ou Denominação Comum Internacional (BRASIL, 1999; BRASIL, 2007).

De acordo com a Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, para ocorrer a intercambialidade entre medicamento genérico e referência é necessário que os mesmos possuam equivalência terapêutica entre si (s.n.t.). A equivalência farmacêutica busca comparar diferentes medicamentos que contenham o mesmo fármaco em formas farmacêuticas iguais, podendo variar somente quanto aos excipientes. Sua determinação é baseada em testes físicos e físico-químicos cujos resultados referem-se à equivalência terapêutica e implicam diretamente sobre a biodisponibilidade e bioequivalência destes produtos (ALMEIDA, 2012; STORPIRTIS, *et al.* 2004).

Os métodos físico-químicos realizados nos ensaios de qualidade são: peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, uniformidade de dose, doseamento e perfil de dissolução. Em formas farmacêuticas sólidas orais comprimidos a friabilidade e dureza determinam a estabilidade física do medicamento. O tempo de desintegração avalia a biodisponibilidade do fármaco liberado destas formas farmacêuticas. Os testes de uniformidade de dose e peso médio avaliam aspectos posológicos. O teste de doseamento é essencial para a determinação da quantidade de princípio ativo que está presente no fármaco e o perfil de dissolução mede as quantidades de fármaco dissolvidos num dado meio de liberação ao longo do tempo (GIL; MACHADO, 2010).

O paracetamol é um fármaco com função analgésica e antipirética, utilizado para o alívio de dores generalizadas e febres virais ou bacterianas (MAIA, 2009). O presente estudo avaliou comprimidos de paracetamol 500 mg. Segundo um levantamento realizado pela ANVISA no período de 2003 a 2007 a forma farmacêutica comprimido é a que mais apresenta desvios na qualidade, justificando-se assim sua escolha como objeto de estudo, além do paracetamol ser um medicamento que está incluso na lista de medicamentos “essenciais” (RENAME) (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008; PINTO; KANEKO; PINTO, 2010).

Este trabalho teve o objetivo de verificar se os fabricantes de formas farmacêuticas contendo paracetamol (referência, similar e genérico) atendem aos requisitos da Farmacopeia Brasileira 5ª edição no que se refere ao Controle de Qualidade Físico-Químico.

## METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo descritivo do tipo quantitativo no qual realizaram-se testes de bancadas com comprimidos de paracetamol 500 mg, não revestido. Para a realização dos testes físico-químicos foram utilizadas amostras nas apresentações referência, similar e genérico, de um mesmo lote para cada uma das apresentações. As amostras foram adquiridas em drogarias do município de Rubiataba-GO. Para avaliar e comparar as amostras de paracetamol 500 mg referência, similar e genérico foram realizados os testes preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, à exceção do teste de dissolução em decorrência de impedimentos metodológicos.

### **Peso médio**

Para determinar o peso médio ( $PM$ ) dos comprimidos pesou-se individualmente 20 comprimidos ( $P$ ) em balança analítica e o somatório das unidades individuais foi dividido pela quantidade de amostras ( $n$ ), segundo a Equação 01 (GIL; MACHADO, 2010).

$$PM = \sum P/n$$

*Equação 1*

O desvio padrão foi obtido segundo a Equação 02.

$$s = \left[ \frac{\sum (P - PM)^2}{n - 1} \right]^{1/2}$$

*Equação 2*

O peso das unidades individuais deve variar até  $\pm 5\%$  em relação ao valor de  $PM$ , suportando no máximo duas unidades fora do limite estabelecido, além de não poder ultrapassar ou ser inferior ao dobro do valor de variação de  $\pm 5\%$  (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

### ***Friabilidade***

A friabilidade é um teste de resistência mecânica que possibilita demonstrar a resistência dos comprimidos a desgastes que podem ser ocasionados por quedas ou fricção. Para a realização deste teste foram pesados 10 comprimidos de paracetamol 500 mg que em seguida foram colocados no friabilômetro (MA 791, Marconi, Brasil) a 25 rotações por minuto por um tempo de 4 minutos. Terminado o tempo de rotação, os comprimidos foram retirados do friabilômetro, limpando-se qualquer restante de pó dos comprimidos. Pesou-se novamente e realizou-se o cálculo da diferença do peso inicial com o peso final. Só foram aprovados no teste os comprimidos que tinham a friabilidade menor ou igual a 1,5 % de seu peso (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

### ***Teste de Dureza***

O teste de dureza permite estabelecer a resistência do comprimido a situações como esmagamento ou pressão radial intensa. Para se realizar o teste utilizou-se 10 comprimidos, os quais de forma individual foram submetidos ao durômetro (VK200, Varian, E.U.A.) com força suficiente para esmagá-los. O resultado foi obtido através da média dos valores obtidos no teste e é de caráter informativo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). De acordo com Gil e Machado (2010), os comprimidos submetidos ao teste devem resistir mais que 3 Kgf ou 30 N de força.

### ***Tempo de Desintegração***

Para o teste de desintegração utilizou-se 6 comprimidos, em triplicata, totalizando 18 unidades, colocadas em aparelho desintegrador (301/AC, Ethik Technology, Brasil), onde cada comprimido foi colocado em uma cesta com um disco cobrindo cada tubo. A cesta foi submergida várias vezes de forma lenta em água a uma temperatura de  $37 \pm 1^{\circ}$  C até que os comprimidos estivessem completamente dissolvidos. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), o tempo de desintegração para comprimidos não deve ultrapassar 30 minutos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

### ***Doseamento***

De acordo com Melo *et al.* (2006), o teste de doseamento é utilizado para determinação da quantidade de princípio ativo que está presente no fármaco. Para se realizar este teste pesou-se e triturou-se 20 comprimidos, transferindo 0,15 g do pó obtido para um balão volumétrico de 200 mL. Em seguida, adicionou-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 100 mL de água. Agitou-se constantemente por 15 minutos a solução e após completou-se o volume do balão com água. Parte da solução (10 mL) foi filtrada e diluída em 100 mL de água, após transferiu-se 10 mL da solução resultante para um balão volumétrico de 100 mL com 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. As soluções foram preparadas em triplicata e suas concentrações determinadas no equipamento espectrofotômetro UV/visível (Ultrospec 2000, Pharmacia Biotech, Suécia) sob comprimento de onda de 257 nm. Como padrão de comparação para as amostras considerou-se  $A (1\%, 1 \text{ cm}) = 715$ . O teste teve como critério de aprovação um mínimo de 95% e um máximo de 105% da substância ativa, relativos ao teor declarado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

### ***Teste de uniformidade de doses unitárias***

O teste uniformidade de doses unitárias possibilita averiguar se a quantidade de princípio ativo declarada é a mesma em todos os comprimidos que compõem um lote e se esta quantidade é uniforme entre esses comprimidos. Dentro do teste de uniformidade de doses unitárias foi utilizado o método de variação de peso.

Para se realizar a metodologia de variação de peso em formas farmacêuticas do tipo comprimidos não revestidos, pesou-se individualmente 10 comprimidos em balança analítica. Em seguida, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade do fármaco a partir do resultado do doseamento e do peso individual dos comprimidos.

Para se calcular as quantidades individuais estimadas ( $X_i$ ) usou-se a fórmula:

$$X_i = P_i \times \frac{A}{P}$$

*Equação 3*

Onde:  $P_i$  é o peso individual de cada comprimido,  $A$  é a quantidade de componente ativo expresso em porcentagem, a qual foi obtida pelo método de doseamento e  $P$  é o peso médio dos comprimidos utilizados no doseamento.

Além deste cálculo deve-se calcular o *valor de aceitação (VA)* que é expresso pela fórmula:

$$VA = [M - X] + K_s$$

*Equação 4*

Onde:  $M$  é o valor de referência definido a partir da média dos conteúdos individuais cujo valor deve ser expresso em porcentagem,  $K$  é a constante de aceitabilidade, onde se  $n = 10$ ,  $K$  será igual a 2,4, entretanto se  $n = 30$ ,  $K$  será igual a 2,0 e  $s$  é o desvio padrão da amostra. O valor estabelecido como critério de aprovação para o teste de uniformidade de doses unitárias tem que ser menor que  $L1$  (15,0) para as primeiras 10 unidades testadas. Em caso de reprovação analisam-se os conteúdos individuais de 30 unidades, sendo o valor de aceitação máximo de 15, com nenhum desvio máximo individual superior a  $(1 \pm L2 \times 0,01) M$ , com  $L2$  igual a 25 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

## AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem a todos os que colaboraram para a realização deste trabalho, aos docentes da Faculdade de Ceres, Adriane Brito e Gilmar Aires pelo incentivo à realização do trabalho e aos funcionários da instituição pela colaboração durante a realização dos testes.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R. B. **Formação Inicial e continuada: balconista de farmácia**. IFPR- Instituto Federal do Paraná. 2012. “Disponível em”: < <http://www.ifpr.edu.br/pronatec/wp-content/uploads/2012/07/balconista-de-farmacia.pdf>>. “Acesso em”: 10 abr. 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. **PróGenéricos: Perfil institucional.** s.n.t. “Disponível em”: <<http://www.progenericos.org.br/Institucional.pdf>>. “Acesso em”: 10 out. 2013.

BRASIL, Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. **Altera a Lei 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.** Diário Oficial da União. Brasília, 10 de fevereiro de 1999.

BRASIL. Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Diário Oficial da União: 24 de setembro de 1976.

BRASIL. ANVISA. Diretoria Colegiada. Resolução-RDC nº 17, 16 de abril de 2010. **Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.** Diário Oficial da União: 21 de agosto de 2006.

BRASIL. ANVISA. Diretoria Colegiada. **Consulta Pública nº 50, 4 de setembro de 2008.** Diário Oficial da União: 05 de setembro de 2008.

BRUM, T. F. et al. **Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol.** .Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Rio Grande do Sul, abr. 2012. “Disponível em”:<[http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/2114/1257](http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2114/1257)> . “Acesso em”: 10 out. 2013.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. **monografias.** 5. ed. Brasília, 2010. v.1.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. **monografias.** 5. ed. Brasília, 2010. v. 2.

GIL, E. S.; QUINTINO, W. A. Gestão de qualidade. *In*: GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos.** 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p.29-41.

GIL, E. S.; GONÇALVES, D.; FIGUEIREDO, G. Legislação na garantia e controle de qualidade. *In*: GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p.17-27.

GIL, E. S.; MACHADO, A.A. Ensaio de qualidade. *In*: GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p.267-294.

HASENCLEVER, L. **O mercado de medicamentos genéricos no Brasil**. Brasília: 2004. Preparado para o simpósio Franco-Brasileiro “ O novo direito da propriedade intelectual no domínio da saúde e dos seres vivos ( implicações para o acesso aos tratamentos anti-retrovirais)”. “Disponível em”: <[http://www.deolhonaspateentes.org.br/media/file/Patentes/hasenclever\\_ufrj\\_%20mercado\\_medicamentos\\_genericos.PDF](http://www.deolhonaspateentes.org.br/media/file/Patentes/hasenclever_ufrj_%20mercado_medicamentos_genericos.PDF)> “Acesso em”: 28 mar.2013.

JUNG, M. R. **Controle de qualidade físico-químico em comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg**. Novo Hamburgo, 2008. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário Feevale, Instituto de Ciência da Saúde, curso de ciências farmacêuticas. Disponível em”:<<http://ged.feevale.br/bibvirtual/Artigo/ArtigoMarcioJung.pdf>> “Acesso em”:2 mar.2013.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química farmacêutica**.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MAIA, L. F. O. **Determinação Potenciométrica de paracetamol em formulações farmacêuticas através da reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky por perturbação do padrão de oscilação**. Minas Gerais, 2009. Dissertação de mestrado em agroquímica apresentada a Universidade Federal de Viçosa. “disponível em”: <[http://www.tede.ufv.br/tedesimplificado/tde\\_arquivos/37/TDE-2009-07-13T091110Z-1823/Publico/texto%20completo.pdf](http://www.tede.ufv.br/tedesimplificado/tde_arquivos/37/TDE-2009-07-13T091110Z-1823/Publico/texto%20completo.pdf)> “Acesso em”: 14 mar.2013.

MELO, E.B. et al. **Medicamentos similares e saúde pública: controle de qualidade físico-químico de comprimidos de similar de ácido acetilsalicílico do estoque da farmácia básica do município de Cascavel, PR, Brasil**. 2006. “Disponível em”: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/3/LAJOP\\_25\\_3\\_1\\_4\\_R39178J80P.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/3/LAJOP_25_3_1_4_R39178J80P.pdf)>. “Acesso em”: 7 mai. 2013.

PEIXOTO, M.M. et al. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA.** Infarma.v.16. n° 13-14. 2005. “Disponível em”: < <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacaoqual.pdf> > . “Acesso em”: 09 out. 2013.

PINTO,T. J. A.; KANEKO, T. M. ; PINTO. A. F. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** 3. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010.

RAMOS, B.; DEUS, T.I.P.; MENDES, W.T. **Extração e identificação do analgésico paracetamol.** Anápolis,Goiás, s.d. Universidade Estadual de Goiás, unidade universitária de ciências exatas e tecnológicas. “Disponível em”: <<http://www.geocities.ws/ramos.bruno/academic/paracetamol.doc> >. “Acesso em”: 10 out. 2013.

STORPIRTIS, S. et al. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas.** Infarma. v.16. nº 9-10. 2004. “Disponível em”: <[http://intecq.com.br/files/artigos/aspectos\\_importantes\\_da\\_equivalencia\\_farmaceutica.pdf](http://intecq.com.br/files/artigos/aspectos_importantes_da_equivalencia_farmaceutica.pdf)> “Acesso em”: 05 abr. 2013.