

UNIVERSIDADE DE UBERABA  
CURSO DE FARMÁCIA  
RÂNALE ABDALLA AMORIM

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DO PARACETAMOL  
EM COMPRIMIDOS REFERÊNCIA E GENÉRICO**

UBERABA – MG  
2019

UNIVERSIDADE DE UBERABA  
CURSO DE FARMÁCIA  
RÂNALE ABDALLA AMORIM

## **EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DO PARACETAMOL EM COMPRIMIDOS REFERÊNCIA E GENÉRICO**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>(a)</sup> Dr<sup>(a)</sup> Tatiana Aparecida Pereira.

UBERABA – MG  
2019

Rânale Abdalla Amorim

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DO PARACETAMOL EM COMPRIMIDOS  
REFERÊNCIA E GENÉRICO**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia.  
Orientadora: Prof<sup>(a)</sup> Dr<sup>(a)</sup> Tatiana Aparecida Pereira.

Uberaba, MG \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019.

---

Orientadora Prof<sup>(a)</sup> Dr<sup>(a)</sup> Tatiana Aparecida Pereira.

## RESUMO

Este trabalho teve como objetivo principal comparar, através do estudo de equivalência farmacêutica do paracetamol e perfil de dissolução com o medicamento referência TYLENOL® 500 mg e o medicamento genérico Paracetamol 500 mg, comercializados em uma farmácia na cidade de Uberaba. As análises foram realizadas em conformidade com a monografia do paracetamol comprimidos e métodos físicos e físico-químicos descritos na Farmacopeia Brasileira (2019) volumes 1 e 2. O medicamento genérico testado é equivalente farmacêutico do medicamento referência, pois em relação ao perfil de dissolução, pelos critérios descritos na RDC 31/2010 e também pela Farmacopeia, ele possui o mesmo perfil de dissolução que o medicamento referência.

*Palavras-chave:* Paracetamol. Medicamentos genéricos. Controle de qualidade. Perfil de dissolução.

## ABSTRACT

This study aimed to compare, through the study of pharmaceutical equivalence of paracetamol and dissolution profile with the reference drug TYLENOL® 500 mg and the generic drug Paracetamol 500 mg, sold in a pharmacy in the city of Uberaba. As the analyzes were performed in accordance with the paracetamol monograph, tablets and physical and chemical methods of chemistry in the Brazilian Pharmacopoeia (2019), volumes 1 and 2. The generic drug tested is the pharmaceutical equivalent of the reference drug, because in relation to the dissolution profile, according to the criteria described in RDC 31/2010 and also by Pharmacopoeia, it has the same dissolution profile as the reference drug.

*Keywords:* Acetaminophen. Generic drugs. Quality control. Dissolution Profile.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
<b>3. MATERIAS E MÉTODOS</b>	<b>11</b>
3.1. MATERIAIS	11
3.2. PREPARO DO TAMPÃO FOSFATO pH 5.8	12
3.3. MÉTODOS	11
3.3.1. TESTES FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS	12
3.3.1.1. DETERMINAÇÃO DE PESO	12
3.3.1.2. DUREZA	12
3.3.1.3. FRIABILIDADE	13
3.3.1.4. DESINTEGRAÇÃO	14
3.3.1.5. DISSOLUÇÃO	14
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>15</b>
4.1. CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO E FÍSICO-QUÍMICO	15
4.1.1. DETERMINAÇÃO DE PESO	15
4.1.2. DUREZA	16
4.1.3. FRIABILIDADE	16
4.1.4. DESINTEGRAÇÃO	17
4.1.5. DISSOLUÇÃO	17
<b>5. CONCLUSÃO</b>	<b>19</b>
<b>6. REFERÊNCIAS</b>	<b>20</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O paracetamol sintetizado inicialmente pela Johns Hopkins University, em 1877, também chamado de acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol, é o analgésico e antitérmico mais utilizado nos dias atuais, estando desde 1977 na lista de medicamentos essenciais (Goodman et al., 2003; Korolkovas & Burckalter, 1988), sendo descoberto na mesma época que os salicilatos. É um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opiáceos e salicilatos, que atua principalmente no sistema nervoso central, inibindo as enzimas ciclo-oxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2), inibindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, o que caracteriza sua propriedade antipirética com eficácia clínica no alívio temporário de dores leves a moderadas associadas a resfriado comum, dor de cabeça, dor de dente, dores musculares, dores nas costas, entre outros, mas exerce menos efeito sobre a ciclo-oxigenase nos tecidos periféricos, o que contribui para sua baixa atividade anti-inflamatória (Figura 1). Seu efeito tem início 15 a 30 minutos após a administração oral e permanece por um período de 4 a 6 horas.<sup>1</sup>

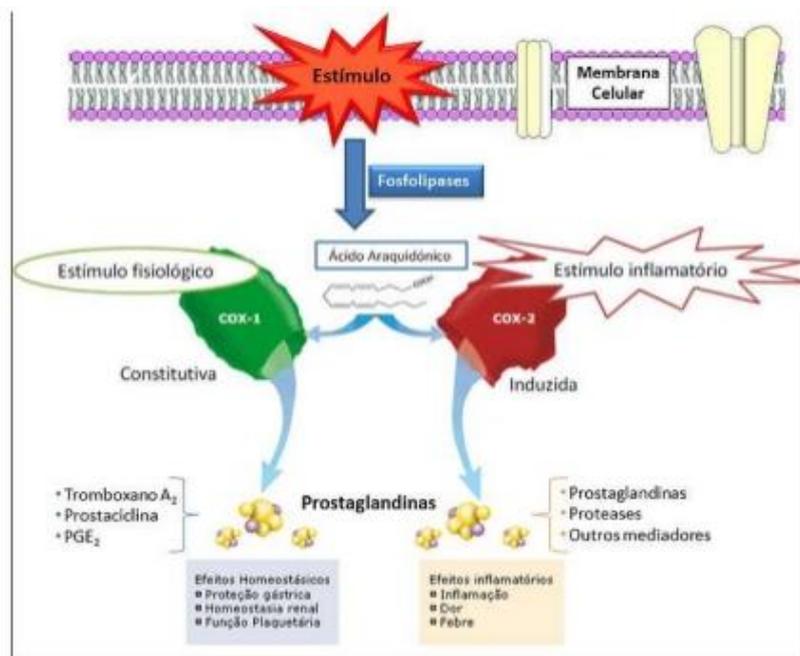


Figura 1: Representação do mecanismo de ação do paracetamol.

Fonte: SlideShare, (2016).

Administrado oralmente, o paracetamol é rapidamente e quase completamente absorvido no trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por

transporte passivo. A biodisponibilidade e meia-vida é em torno de 75% em 1,5 a 2,5 horas, respectivamente <sup>2</sup>.

Para um medicamento ser comercializado deve-se garantir que não causará nenhuma reação adversa e se estão adequados, para isso todos os medicamentos devem ser testados e aprovados no controle de qualidade regulamentados pela Farmacopeia Brasileira, com a finalidade de garantir pureza, eficácia e segurança<sup>2</sup>. O órgão federal responsável pela fiscalização desse controle de qualidade em indústrias brasileiras é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que é criteriosa quanto aos resultados, visto que envolve questões éticas e legais, estando diretamente ligada a saúde pública. <sup>3</sup>

O medicamento de referência é um produto inovador, registrado e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à Anvisa, por ocasião do registro.

O medicamento de referência é um *status* conferido ao medicamento que ingressa na Lista de Medicamentos de Referência e se torna parâmetro de eficácia terapêutica, segurança e qualidade para o registro dos medicamentos genéricos e similares.<sup>4</sup> (ANVISA, 2019)

O medicamento genérico é aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento de referência e podendo, com este, ser intercambiável.<sup>5</sup> (ANVISA, 2019)

Na década de 70 começaram as discussões para implantação de genéricos no Brasil. Com a aprovação da Lei 9.787, de 10/02/1999, no ano 2000 iniciou-se a concessão dos primeiros registros de medicamentos genéricos que resultou em 182 novos registros de medicamentos genéricos. Estes medicamentos são disponibilizados cerca de 35% mais baratos que os de referência, resultado assim em um acesso maior a medicamentos de qualidade.

O teste de equivalência e controle de qualidade são feitos por meio de testes físicos e físico-químicos, tais como, determinação de peso, friabilidade, desintegração, dissolução e entre outros, que comparam o medicamento genérico e o seu respectivo medicamento de referência, mesmo que não tenham a mesma formulação ou processo de fabricação, desde que não comprometam a equivalência farmacêutica e assim como os de referência, são fiscalizados pela ANVISA.<sup>6</sup>

## 2. OBJETIVOS

- Objetivo Geral:

Avaliar a equivalência farmacêutica de comprimidos de Paracetamol entre o medicamento referência (TYLENOL ® 500 mg) e o medicamento genérico (Paracetamol 500 mg) por meio dos ensaios de peso médio, friabilidade, tempo de desintegração e perfil de dissolução.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. MATERIAIS

Para a realização desse estudo foram adquiridos comprimidos de TYLENOL ® 500 mg (medicamento referência) e de Paracetamol 500 mg (medicamento genérico).

- Equipamentos:

Espectrofotômetro;

Durômetro;

Friabilômetro NOVA ÉTICA;

Desintegrador NOVA ÉTICA ;

Dissolutor;

Balança de precisão.

- Materiais:

cubeta de quartzo de caminho óptico de 1cm;

vidros relógio;

béqueres;

funis de vidro;

papel manteiga;

proveta graduada;

pinça;

etiquetas de identificação;

pinceis;

balões volumétricos;

pipetas graduadas;

pêra de sucção;

pipetas de pasteur;

água destilada.

- Reagentes:

Solução de tampão fosfato pH 5.8 (NaOH 0,2 M e Potássio monobásico 0,2 M).

### 3.2. PREPARO DO TAMPÃO FOSFATO pH 5.8

Para a solução de tampão fosfato pH 5.8 utilizou-se um balão volumétrico de 200 mL, adicionando 3,6 mL de hidróxido de sódio 0,2 M a 50 mL de fosfato de potássio monobásico 0,2 M e completou-se o volume com água destilada.

Para a realização dos testes foi preparado um volume de 8 litros de solução tampão, utilizando um total de 54,984 g de fosfato de potássio monobásico e 1,163 g de hidróxido de sódio.<sup>7</sup>

### 3.3. MÉTODOS

#### 3.3.1. TESTES FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS

##### 3.3.1.1. DETERMINAÇÃO DE PESO

O teste possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Pesou-se, individualmente, 20 comprimidos do medicamento referência e 20 comprimidos do medicamento genérico e determinou-se o peso médio. Pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites de 5 % especificado pela Farmacopeia, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro do valor especificado (BRASIL, 2016).

##### 3.3.1.2. TESTE DE DUREZA

Este teste permite avaliar a resistência mecânica do comprimido quando submetido a pressão radial através de um aparelho denominado durômetro (Figura 2). A força é medida em Newton (N).

O teste foi aplicado individualmente a 10 comprimidos após terem sido retirados quaisquer resíduos da superfície dos mesmos, eles foram submetidos à ação do durômetro que mede a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-los. O resultado foi expresso como a média dos valores das determinações. De acordo com a farmacopeia brasileira, é um teste apenas informativo, sendo desejável uma resistência mínima de 3 kgf (BRASIL, 2019).



Figura 2: Durômetro: equipamento utilizado para avaliação da resistência mecânica.

Fonte: Mogiglass (2019).

### 3.2.1.2.FRIABILIDADE

A friabilidade é um teste aplicado a comprimidos não revestidos que determina a resistência à abrasão quando submetidos ao friabilômetro (Figura 3), um aparelho específico para a realização deste teste.



Figura 3: Friabilômetro utilizado para avaliação da resistência mecânica de comprimidos.

Fonte: Próprio autor (2019).

Para a realização do teste, utilizou-se 20 comprimidos que foram precisamente pesados e submetidos ao friabilômetro, a uma velocidade de 25 rotações por minuto, por 4 minutos, totalizando 100 rotações. Decorrido o prazo removeu-se todo resíduo de pó da superfície do comprimido e foi determinado o peso com médio exatidão novamente. Para ser aprovado no teste, nenhum comprimido pode ter sido quebrado, apresentar lascas ou rachaduras. É aceitável uma perda de até 1,5% da massa total dos comprimidos, calculada usando a seguinte fórmula (BRASIL, 2019).

$$\text{Sendo: \% de massa} = \frac{\text{peso inicial} - \text{peso final}}{\text{peso inicial}} \times 100$$

### 3.2.1.3.DESINTEGRAÇÃO

Este teste permite verificar o tempo em que os comprimidos desintegram quando submetidos a ação do desintegrador (Figura 4) em condições experimentais indicadas pela farmacopeia. Considera-se que o comprimido apresenta-se desintegrado desde que nenhum resíduo do comprimido não revestido fique retido na tela metálica do aparelho ou que tenha se tornado uma massa pastosa sem núcleo palpável.

Para realização do teste, analisou-se 6 comprimidos, colocados separadamente em cada tubo do cesto do desintegrador (Figura 4), empregando solução tampão fosfato pH 5,8 como meio de desintegração, a temperatura de  $37 \pm 1$  °C (temperatura fisiológica). Acionou-se o aparelho por um tempo máximo de 30 minutos, que é o limite para desintegração de comprimidos não revestidos e observou-se em quantos minutos ocorreu a desintegração (BRASIL, 2019).



Figura 4: Desintegrador: Aparelho utilizado para verificar o tempo de desintegração do comprimido.

Fonte: Próprio autor (2019).

#### 3.2.1.4. DISSOLUÇÃO

O ensaio de dissolução para os 6 comprimidos de paracetamol foi realizado em um dissolutor em pás (NOVA ÉTICA, MOD.299/6) (Figura 5). Utilizou-se cesto sob velocidade de agitação de 50 rpm e 900 mL de tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução a temperatura de  $37 \pm 5$ °C. Alíquotas de 5 mL foram coletadas nos intervalos de tempo de 5, 10, 15, 20 e 25 minutos, com auxílio de uma pipeta volumétrica. Após a retirada de cada alíquota, efetuou-se a reposição de mesma quantidade do meio. A porcentagem de liberação do fármaco foi determinada através da leitura das absorbâncias em espectrofotômetro no comprimento de onda de 243 nm. Para o cálculo da quantidade de paracetamol liberado foi construída uma curva de calibração com solução de paracetamol em tampão fosfato pH 5,8 nas concentrações de 40; 20; 12 e 8 ug/mL.<sup>8</sup>



Figura 5: Dissolutor: Aparelho utilizado para porcentagem de liberação do fármaco.

Fonte: Ethik (2019).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO E FÍSICO-QUÍMICO

#### 4.1.1. DETERMINAÇÃO DE PESO

Na tabela 1 estão descritos os resultados obtidos no ensaio físico-químico de peso médio dos comprimidos de paracetamol de 500mg referência e genérico, expressos em média  $\pm$  desvio padrão (%).

Tabela 1: Peso médio dos comprimidos de paracetamol 500 mg, referência e genérico.

<i>PESO MÉDIO</i>		
	REFERÊNCIA	GENÉRICO
	0,6194 g	0,5370 g
<i>VARIAÇÃO</i>	1,01 %	1,01%

Os comprimidos de paracetamol referência e genérico apresentaram, respectivamente, peso médio entre 0,6194 g e 0,5370 g com variação de 1,01% e 1,01%, sendo assim, os resultados encontram-se dentro do limite preconizado de  $\pm 5,0$  % para a faixa de peso médio encontrada, sendo equivalentes quanto ao peso médio.

#### 4.1.2. TESTE DE DUREZA

Tabela 2: Dureza dos comprimidos de paracetamol 500 mg, referência e genérico.

<i>COMPRIMIDO</i>	<i>DUREZA</i>	
	REFERÊNCIA	GENÉRICO
1	15	15
2	15	15
3	15	15
4	15	15
5	15	15
6	15	15
7	15	15
8	15	15
9	15	15
10	15	15

O valor mínimo aceitável quando se usa o equipamento durômetro é de 3,0 kgf, e a média dos valores encontrados dos comprimidos genéricos de paracetamol foi de 15 kgf. A média dos comprimidos referência de paracetamol foi de 15 kgf, portanto os dois medicamentos encontram-se acima do mínimo aceitável e são equivalentes quanto á dureza.

#### 4.1.3. TESTE DE FRIABILIDADE

Tabela 3: Friabilidade dos comprimidos de paracetamol 500 mg, referência e genérico.

	<i>PESO MÉDIO</i>	
	REFERÊNCIA	GENÉRICO
<i>INICIAL</i>	12,4159 g	10,7253 g
<i>FINAL</i>	12,3707 g	10,6875 g

Procedeu-se com os cálculos a partir dos valores obtidos:

Medicamento referência:

$$\% \text{ de massa} = \frac{12,4159 - 12,3707}{12,4159} \times 100 = 0,36\%$$

Medicamento genérico:

$$\% \text{ de massa} = \frac{10,7253 - 10,6875}{10,7253} \times 100 = 0,35\%$$

O valor máximo de perda permitido da média de 20 comprimidos do medicamento referência e do genérico é de 1,5%, portanto os dois medicamentos estão dentro do limite aceitável e são equivalentes quanto a friabilidade.

#### 4.1.4. TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

As características próprias do fármaco e de sua liberação, a partir da forma farmacêutica exercem grande influência na quantidade e na velocidade de absorção. Considerando-se que a absorção ocorre somente após a solubilização do fármaco, o processo de desintegração da forma farmacêutica sólida é etapa determinante para a biodisponibilidade dessas formas de dosagem (SERRA, 1998).

O limite de tempo estabelecido, segundo a Farmacopeia, para que comprimidos não revestidos desintegram-se é de 30 minutos, utilizando as condições descritas na monografia deste produto, as amostras analisadas do medicamento referência desintegraram-se em 4 min e 30 seg. As amostras do medicamento genérico se desintegraram em 4 min e 40 seg.

#### 4.1.5. TESTE DE DISSOLUÇÃO

Para avaliar a equivalência farmacêutica de um medicamento em relação ao medicamento de referência é preciso verificar alguns parâmetros da qualidade deste medicamento através dos ensaios físico-químicos os quais já foram realizados e citados acima. Além disso, para formas farmacêuticas sólidas como os comprimidos, é essencial avaliar o perfil de dissolução do mesmo *in vitro*. O Gráfico 1 mostra o perfil de liberação *in vitro* dos comprimidos de paracetamol 500mg.

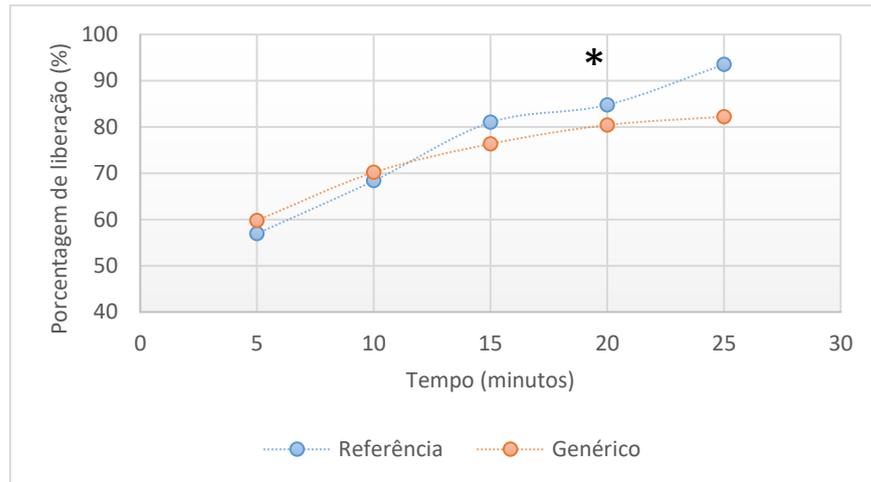


Gráfico 1: Perfil de liberação de paracetamol 500 mg obtido a partir do medicamento registrado com referência e genérico.

Segundo a Farmacopeia brasileira volume II, no mínimo 80 % do paracetamol deve estar dissolvido no meio de dissolução no período de 30 minutos.<sup>9</sup> Conforme se pode observar no gráfico I, todas as amostras apresentaram-se tempo de dissolução dentro do limite estabelecido, portanto, os dois medicamentos são equivalentes quanto á dissolução.

## CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, pode-se constatar que os comprimidos testados (referência e genérico) apresentaram semelhança e estão dentro dos valores de referência impostos pela Farmacopeia e também o perfil de dissolução segundo a RDC 31/2010, e desta forma podem ser considerados equivalentes farmacêuticos nas condições padronizadas neste trabalho.

## REFERÊNCIAS

- 1 BORGES, Rosivaldo S, et al. **Avanços químicos no planejamento e desenvolvimento de derivados do paracetamol.** Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422018001001167#B20](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422018001001167#B20)> Acesso em Jul.2019.
- 2 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.
- 3 GIL, E. S.; QUINTINO, W. A. Gestão de qualidade. In: GIL, E.S. **Controle físicoquímico de qualidade de medicamentos.** 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p.29- 41.
- 4 BRASIL. **Regularização de Produtos - Medicamentos.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, ANVISA. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/informacoes-gerais>> Acesso em Dez.2019.
- 5 BRASIL. **Regularização de Produtos - Equivalência Farmacêutica.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, ANVISA. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/equivalencia-farmacutica/analise-de-estudos>> Acesso em Dez.2019.
- 6 BRASIL. **Medicamentos genéricos.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, ANVISA. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/genericos>> Acesso em Dez.2019.
- 7 BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**, 6ª edição, volume 1, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. 874p.
- 8 BRUM, Thiele Faccim De, et al. **Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol.** Rev Ciênc Farm Básica Apl, Santa Maria, 2012, 33(3):373-378. Disponível em:<[http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/2114/1257](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2114/1257)> Acesso em Jul.2019.
- 9 BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**, 6ª edição, volume 2, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. 1504p