

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL
DE DISSOLUÇÃO EM COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE
PARACETAMOL

DOMINIQUE VILHENA VALENTE

MANAUS

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

DOMINIQUE VILHENA VALENTE

ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL
DE DISSOLUÇÃO EM COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE
PARACETAMOL

Monografia apresentada a Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Amazonas,
como requisito para obtenção de grau
de Farmacêutico.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Kátia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos

MANAUS

2020

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

V711e Vilhena Valente, Dominique
Estudos De Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução em
Comprimidos Genéricos de Paracetamol / Dominique Vilhena
Valente . 2020
43 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Kátia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do
Amazonas.

1. Paracetamol. 2. Medicamento Genérico. 3. Equivalência
Farmacêutica. 4. Perfil de Dissolução. I. Santos, Kátia Solange
Cardoso Rodrigues dos. II. Universidade Federal do Amazonas III.
Título

DOMINIQUE VILHENA VALENTE

ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL
DE DISSOLUÇÃO EM COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE
PARACETAMOL

Monografia apresentada a Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Amazonas,
como requisito para obtenção de grau
de Farmacêutico.

Aprovada em 30 de novembro de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a. Kátia Solange Cardoso dos Santos
Universidade Federal do Amazonas

Prof^a Dr^a. Ellen Regina da Costa Paes
Universidade Federal do Amazonas

Prof^a Dr^a. Keyla Emanuelle Ramos da Silva
Universidade Federal do Amazonas

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e por tornar possível mais essa conquista.

A meu pai Rubens, que vive eternamente em meu coração.

A minha amada mãe Joana, que é minha maior fonte de amor,
compreensão e apoio.

Aos professores, por todo conhecimento e sabedoria compartilhados.

Aos meus amigos por serem presentes e me apoiarem. Em especial a
Liliane, que sempre me incentivou a continuar, por ser a melhor
companhia na execução dos experimentos. Sou grata por tua presença
em minha vida.

A Prof^a Dr^a. Kátia Solange Cardoso dos Santos, por ter aceitado o
convite de orientação deste trabalho, e principalmente por estar sempre
presente, auxiliando, esclarecendo as dúvidas, e discutindo os
resultados.

AGRADEÇO

EPÍGRAFE

“Nunca me esquecerei desse acontecimento na vida de minhas retinas tão fatigadas. Nunca me esquecerei que no meio do caminho tinha uma pedra, tinha uma pedra no meio do caminho, no meio do caminho tinha uma pedra.”

(Carlos Drummond de Andrade)

RESUMO

O paracetamol, também chamado de acetaminofeno, é um dos AINES mais utilizados para alívio da dor e febre, pois é um medicamento de venda livre. No mercado é possível encontrar o medicamento de referência, que possui um custo mais elevado. Para facilitar o acesso a medicamentos de qualidade e baixo custo, foi criada a Lei dos Genéricos nº 9.787, de 1999/ANVISA, sendo que, em 2003 já estavam disponíveis versões genéricas de 60,48% dos medicamentos comercializados. O advento desta lei estabeleceu critérios para registro de medicamentos no Brasil, introduzindo conceitos nunca antes utilizados, como bioequivalência (comprovada mediante ensaios in vivo) e equivalência farmacêutica (comprovada mediante ensaios in vitro). A aprovação nesses ensaios assegura a intercambialidade entre medicamento genérico e de referência. O objetivo principal desse trabalho, é comparar lotes de comprimidos revestidos de paracetamol, com a finalidade de verificar a equivalência farmacêutica entre três medicamentos genéricos e o medicamento de referência (Tylenol®) ambos na concentração de 750mg. As análises foram realizadas em conformidade com a monografia do paracetamol comprimido, descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) como: Identificação, Determinação de Peso, Doseamento, Uniformidade de Doses Unitárias, Teste de Dureza, Teste de Desintegração, Teste de Dissolução e. Perfil de Dissolução. Os resultados não revelaram nenhuma discrepância de qualidade entre os medicamentos. Quanto ao perfil de dissolução, as 3 amostras analisadas mostraram curvas de dissolução com comportamento muito semelhante ao medicamento de referência, o que indica que há equivalência farmacêutica entre as amostras estudadas.

Palavras-chave: Paracetamol, Medicamento Genérico, Qualidade de Medicamentos, Equivalência Farmacêutica, Perfil de Dissolução.

ABSTRACTS

Paracetamol, also called acetaminophen, is one of the most widely used NSAIDs for pain and fever relief, as it is an over-the-counter medication. On the market it is possible to find the reference medicine, which has a higher cost. To facilitate access to quality and low-cost drugs, Generic Law No. 9,787 of 1999 / ANVISA was created, and in 2003 generic versions of 60.48% of the drugs sold were already available. The advent of this law excludes criteria for registering medicines in Brazil, introducing concepts that have never been used before, such as bioequivalence (proven through in vivo tests) and pharmaceutical equivalence (proven through in vitro tests). The approval in these cases, the interchangeability between generic and reference medicine. The main objective of this work is to compare batches of paracetamol-coated tablets, with a size to verify the pharmaceutical equivalence between three generic drugs and the reference drug (Tylenol®) both at a concentration of 750mg. The analyzes were carried out in accordance with the monograph of compressed paracetamol, analyzed in the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition (2019) as: Identification, Weight Determination, Dosage, Uniformity of Unit Doses, Hardness Test, Disintegration Test, Dissolution Test and. Dissolution Profile. The results revealed no discrepancy in quality between the drugs. As for the dissolution profile, as 3 analyzed, dissolution changes with a behavior very similar to the reference medicine, which indicates that there is pharmaceutical equivalence between how administered studied.

Keywords: Acetaminophen, Generic Medicine, Drug Quality, Pharmaceutical Equivalence, Dissolution Profile.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| FIGURA 1: GRÁFICOS COM DISTRIBUIÇÃO DO PESO MÉDIO DAS AMOSTRAS (N=20). LINHA VERMELHA: PESO MÁXIMO PERMITIDO; LINHA VERDE: PESO MÉDIO; LINHA AZUL: PESO MÍNIMO. | 29 |
| FIGURA 2: COMPARATIVOS DOS RESULTADOS DA DISSOLUÇÃO DOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS E TYLENOL® NO ESTÁGIO 2. | 36 |
| FIGURA 3: CURVAS DE DISSOLUÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE GENÉRICOS A, B, C, TYLENOL®. | 37 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1: PESO MÉDIO (\bar{X}) DOS COMPRIMIDOS DE GENÉRICOS A, B E C, E TYLENOL® (N=20)..... | 28 |
| TABELA 2: DOSEAMENTO DOS COMPRIMIDOS DE GENÉRICOS A, B E C, E TYLENOL® (N=10). | 31 |
| TABELA 3: DETERMINAÇÃO DO VALOR DE ACEITAÇÃO (VA) DURANTE ANÁLISE DE UNIFORMIDADE DE DOSES DOS COMPRIMIDOS DE GENÉRICOS A, B E C, E TYLENOL® (N=10)..... | 31 |
| TABELA 4: VALOR MÉDIO DA DUREZA DOS COMPRIMIDOS DE GENÉRICOS A, B E C, E TYLENOL® (N=10)..... | 33 |
| TABELA 5: DETERMINAÇÃO DO TEMPO MÉDIO DE DESINTEGRAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE GENÉRICOS A, B E C, E TYLENOL® (N=6)..... | 34 |
| TABELA 6: COMPARATIVOS DOS RESULTADOS DA DISSOLUÇÃO DOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS E TYLENOL® NO ESTÁGIO 1. CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q+5% (80+5=85%), (N=6)..... | 35 |

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

\bar{X} – Peso médio

Ac₂O – Anidrido Acético

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DPR – Desvio padrão relativo

E – Estágio

G – Genérico

H – Hidrogênio

H₂SO₄ – Ácido Sulfúrico

HCTZ – Hidroclorotiazida

HCTZ – Hidroclorotiazida

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

N – Nitrogênio

NH₂ – Amina

NH₄CL – Cloreto de Amônia

nm – Nanômetro

NO₂ – Dióxido de Nitrogênio

OH – Hidroxila

Q – Quantidade declarada

r – Coeficiente de correlação

R – Medicamento de referência

rpm – Rotação por minuto

s – Desvio padrão

SQR-FB – Substância Química de Referência da Farmacopeia Brasileira

Tylenol® - Medicamento de referência

UV-VIS – Espectroscopia no Ultravioleta Visível

Zn – Zinco

VA – Valor de aceitação

k – Constante de Aceitabilidade

SÚMARIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 13 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 15 |
| 3. OBJETIVOS | 23 |
| 3.1 Objetivo Geral | 23 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 23 |
| 4. METODOLOGIA | 24 |
| 4.1 AMOSTRAS | 24 |
| 4.2 TESTE DE IDENTIFICAÇÃO | 24 |
| 4.3 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO | 24 |
| 4.4 DOSEAMENTO | 24 |
| 4.5 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS | 25 |
| 4.6 TESTE DE DUREZA | 26 |
| 4.7 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO | 26 |
| 4.8 TESTE DE DISSOLUÇÃO | 26 |
| 4.9 ENSAIO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO | 27 |
| 5.1 IDENTIFICAÇÃO | 28 |
| 5.2 DETERMINAÇÃO DE PESO | 28 |
| 5.3 DOSEAMENTO | 30 |
| 5.4 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS | 31 |
| 5.5 DUREZA | 33 |
| 5.6 DESINTEGRAÇÃO | 33 |
| 5.8 PERFIL DE DISSOLUÇÃO | 36 |
| 6. CONCLUSÃO | 38 |
| 7. REFERÊNCIAS | 39 |

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica tem colocado à disposição dos consumidores e profissionais da saúde inúmeras alternativas farmacêuticas, as quais vão desde novos produtos (medicamentos complexos não biológicos) a alternativas mais econômicas e tradicionais (genéricos, similares e biossimilares). Entre essas alternativas, algumas, como os genéricos, já são conhecidas, estão disponíveis no mercado há alguns anos e, de fato, vêm sendo cada vez mais consumidos, inclusive no Brasil, em detrimento aos medicamentos de referência (ARAÚJO et al., 2010). No período compreendido entre janeiro de 2000 e agosto de 2016, 4.661 medicamentos genéricos foram registrados no Brasil (BRASIL, 2016).

Os medicamentos genéricos são produzidos a partir do momento em que a patente de uma substância medicamentosa expira. Isso acontece quando a empresa detentora da patente, normalmente aquela que desenvolveu o medicamento, promoveu seus testes de eficácia e segurança, registrou e explorou sua comercialização por um dado tempo. Após esse período, a empresa perde esse direito (PROTEC, 2014).

A intercambialidade entre um medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos. Esta é assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e controle de qualidade. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação in vitro de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos (SHARGEL; YU, 2016).

Esses medicamentos são entendidos pelos órgãos de registro como substitutos perfeitos aos medicamentos de referência, pois possuem a mesma

substância farmacologicamente ativa, nas mesmas concentrações e formulação quase idênticas a este. Entretanto, devidos a essas pequenas modificações em suas formulações, os medicamentos genéricos não são idênticos aos de referência. Por isso, devem passar por testes comparativos quanto à bioequivalência e à equivalência farmacêutica. Esses testes buscam avaliar se o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico das duas formulações (genérico e de referência) são equivalentes. Uma vez comprovada essas similaridades, permite-se que o medicamento genérico utilize os dados dos estudos iniciais de eficácia e segurança obtidos durante os ensaios de desenvolvimento do medicamento de referência (BRASIL, 2018).

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos entre o candidato a genérico e seu respectivo medicamento de referência. Diferenças nos resultados podem significar diferenças na biodisponibilidade, comprometendo a bioequivalência entre os dois produtos (STORPIRTIS, 1999).

A qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. Na área da saúde, o não cumprimento das exigências e qualidades consideradas imprescindíveis podem gerar sérias implicações, como a falta de eficácia no tratamento devido à sub dosagem ou super dosagem terapêutica, causando efeitos tóxicos (KOHLENER et al., 2009).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A dor é considerada um dos grandes problemas de saúde pública atualmente (BRANDÃO JÚNIOR; BESSET, 2015), além de ser um evento comum nos diversos cenários que envolvem a assistência à saúde, desde o nascimento até a morte, no âmbito hospitalar ou fora dele (MCCAFFERY et al., 2005). Para o manejo da dor leve a moderada e da febre, os adultos e crianças utilizam preferencialmente os analgésicos não opioides como o paracetamol (WANMMACHER, 2010).

O paracetamol pode ser obtido pela redução do nitrobenzeno com zinco metálico na presença de cloreto de amônio (Figura 1), levando à formação de um sólido instável (N-fenil-hidroxilamina), o qual é imediatamente tratado com uma solução de ácido sulfúrico para a obtenção do p-aminofenol. Em seguida, o p-aminofenol é acetilado com anidrido acético, para a formação do paracetamol, que pode ser purificado por recristalização a partir de uma solução hidroalcolica (BAPTISTELLA et al., 2003).

O acetaminofeno ou paracetamol, possui efeito analgésico e antipirético, porém, apresenta efeito anti-inflamatório menos potente quando comparado com os membros pertencentes aos demais grupos. Essa fraca atividade anti-inflamatória tem sido explicada pela fraca ação inibitória do paracetamol sobre as cicloxigenases 1 (COX-1) e 2 (COX-2). Evidências sugerem que o paracetamol pode inibir uma terceira isoforma da cicloxigenase, a COX-3, que é uma variante do gene da COX-1 (SILVA, 2006).

O paracetamol é bem absorvido no trato gastrointestinal, alcançando o pico plasmático após 40 a 60 minutos, quando administrado em forma sólida, e em torno de 30 minutos, quando em preparações líquidas. Sua biodisponibilidade é alta (cerca

de 60% a 95%) e o volume de distribuição é de 0,8 a 1 L/Kg. A ligação a proteínas plasmáticas varia entre 10% e 30%, podendo chegar a 50% em casos de super dose. Apresenta capacidade de atravessar a barreira placentária e hematoencefálica (SEBBEN et al., 2010), e sua eliminação se dá pela via renal (MARCOLIN et al., 2004).

Em doses superiores a 4 g/dia e após a saturação das vias metabólicas principais, o paracetamol sofre oxidação, gerando o metabólito tóxico n-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) (HEARD et al., 2011). Doses terapêuticas de paracetamol (325 a 1000 mg) resultam em quantidades pequenas de NAPQI conjugadas com glutathiona (JUNIOR, 2011).

Embora o paracetamol seja um medicamento com potencial hepatotóxico, quando administrado em doses inferiores a 4 g/dia, o medicamento é considerado seguro para utilização na clínica. Em doses indicadas, o paracetamol não causa irritação gástrica, não interfere na função plaquetária e não causa nefropatia. É inegável a eficácia do paracetamol como analgésico e antitérmico. E, além disso, o paracetamol em doses recomendadas inibe a inflamação neuronal e protege os neurônios dopaminérgicos expostos ao estresse oxidativo (LOPES; MATHEUS, 2012).

Este fármaco é um medicamento de venda livre, comercializado na forma de capsulas, drágeas ou comprimidos, de 500 a 1.000 mg por dose, e também em gotas ou solução, xarope, pós e pastilhas, sozinho ou em associação (SEBBEN et al., 2010).

É um dos mais amplamente utilizados medicamentos de venda livre em todo o mundo para o tratamento de dor (BLIEDEN et al., 2014), estando comercialmente disponível em mais de 100 preparações diferentes, que contêm paracetamol sozinho

ou em combinação com outras substâncias (por exemplo, anti-inflamatórios não esteróidais ou AINEs, cafeína e tramadol) (JÓŹWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014).

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral são as mais prescritas, devido à conveniência da administração, conforto do paciente e estabilidade do medicamento, mas são, entretanto, as que mais apresentam problemas de biodisponibilidade, uma vez que exigem processos farmacêuticos adequados que promovam uma boa desintegração e dissolução, que levam à liberação e absorção da substância ativa. A atividade terapêutica não depende apenas da atividade intrínseca do fármaco, mas, fundamentalmente, da formulação e da forma farmacêutica (STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995).

A partir da lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, foi implantada no Brasil a Lei dos Medicamentos Genéricos, que foi uma tentativa de tornar os medicamentos mais acessíveis (CHORILLI et al., 2010). A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (BRASIL, 2007).

A Equivalência Farmacêutica corresponde à comprovação de que dois medicamentos são equivalentes em relação aos resultados dos testes in vitro. Por definição, Equivalentes Farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isso é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, mesma forma farmacêutica e via de administração e são idênticos em relação à potência ou concentração (BRASIL, 2010).

Objetivando a garantia da segurança e da eficácia dos medicamentos genéricos, as autoridades responsáveis exigem testes de equivalência farmacêutica

e bioequivalência. Entretanto, esses testes são realizados com uma única dose, e diversos especialistas questionam se esse procedimento é suficiente para garantir que a distribuição, o metabolismo e a absorção do princípio ativo sejam idênticos quando o medicamento é administrado em repetidas doses ou por longo tempo (LEWEK; KARDAS, 2010).

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, a eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (PEIXOTO et al., 2005). Os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa, brilhante e destituída de defeitos como fissuras, falhas e contaminação. Podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL et al., 2007).

As formas farmacêuticas sólidas possuem características que podem afetar a dissolução e comprometer a bioequivalência. A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas sólidas de administração oral depende da capacidade do princípio ativo em se libertar da formulação e solubilizar-se em condições fisiológicas. Esta capacidade é avaliada principalmente através de estudos de perfil de dissolução, o que permite avaliar como ocorre a liberação de um fármaco através de um intervalo de tempo pré-determinado (STORPIRTIS, 1999).

A comparação das diversas marcas disponíveis no mercado é de suma importância e serve como, tanto para os profissionais de saúde, responsáveis pela

prescrição e indicação desses medicamentos, quanto para a população de um modo geral, que representa o consumidor final do produto e necessita também de informações aprofundadas e confiáveis a respeito das possibilidades e alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento de suas doenças (RIBEIRO et al., 2018).

Existem alguns trabalhos descritos na literatura que avaliam a equivalência farmacêutica de medicamentos disponíveis nas farmácias e drogarias. O medicamento de referência (R) e alguns genéricos (G1, G2 e G3) de hidroclorotiazida (HCTZ) a 25 mg tiveram sua equivalência farmacêutica avaliada através de estudo de perfil de dissolução realizado em 2017. Nos testes físicos e físico-químicos, todos os medicamentos G foram aprovados nos quesitos de qualidade preconizados pela Farmacopéia Brasileira. Em relação ao perfil de dissolução, apenas o medicamento G3 não apresentou um perfil semelhante quando comparado ao medicamento R. A intercambialidade entre G3 e R pode estar comprometida, pois há possibilidade de não atingir níveis plasmáticos da HCTZ na velocidade e extensão desejadas. Pode-se, então, dizer que os resultados atingiram as expectativas, evidenciando qualidade por parte dos medicamentos genéricos. A não semelhança no perfil de dissolução entre G3 e R serve de alerta para uma possível melhoria no processo produtivo desse medicamento. Os resultados do estudo podem refletir na qualidade e confiabilidade dos medicamentos genéricos amplamente utilizados pela população brasileira (RIBEIRO et al., 2018).

Outro estudo de equivalência farmacêutica, realizado em 2012, com medicamentos genéricos contendo paracetamol 750mg comercializados na região central do Rio Grande do Sul, analisou 8 amostras de medicamento genéricos, identificados como A, B, C, D, E, F, G e H. De acordo com os dados obtidos no estudo das 8 formulações de paracetamol 750 mg, concluíram que 2 das amostras

analisadas (C e E) foram reprovadas, a primeira no doseamento e a segunda, no perfil de dissolução, fato esse que poderá interferir na intercambialidade desses produtos com o medicamento referência, já que ambos estão sendo comercializados como genéricos e tem essa prerrogativa (BRUM et al., 2012).

Em 2013, foi realizado um estudo de equivalência farmacêutica com três medicamentos contendo 500 mg de paracetamol fabricados no Brasil: o genérico fabricado pela Hipolabor, Dorsanol (Medicamento similar) e Tylenol® (medicamento de referência), com um medicamento produzido em um laboratório holandês da industrial Marel BV. O objetivo era analisar se todos os medicamentos testados estão dentro dos padrões exigidos pelas Farmacopeias Brasileira e Europeia, e se o medicamento produzido na Holanda poderia ser considerado equivalente farmacêutico às apresentações nacionais. Concluiu-se que o paracetamol industrializado na Holanda (Industria Marel BV), testado no presente trabalho, não pode ser considerado equivalente farmacêutico do Tylenol®, Dorsanol e Genérico analisado, por apresentar valor acima do permitido no teste de doseamento, indicando ter uma concentração maior de fármaco do que o preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Corroborando com os dados, os comprimidos de paracetamol fabricados na Holanda também apresentaram reprovação no método modelo independente, no qual demonstraram ter erro relativo sobre o perfil de dissolução in vitro do fármaco, não sendo semelhante quanto à curva de dissolução de nenhum medicamento fabricado no Brasil testados neste trabalho. Sendo assim, caso os comprimidos holandeses avaliados fossem ser registrados como medicamento Genérico, estes seriam reprovados. Os três medicamentos produzidos no Brasil, testados neste trabalho, foram aprovados em todos os testes padronizados pelas Farmacopeias Brasileira e Europeia aos quais foram submetidos, podendo ser considerados equivalentes farmacêuticos, com exceção

dos comprimidos de Dorsanol (medicamento similar), que não se romperam ao serem submetidos ao teste de dureza. Entretanto, segundo os compêndios farmacopeicos, este é um teste com caráter informativo. Isto demonstra a qualidade da produção dos medicamentos fabricados no Brasil, mesmo com tantas marcas disponíveis no mercado, produzidos por diferentes indústrias e em diversos preços (VAZ, 2013).

A análise de 31 medicamentos genéricos à base de docetaxel (quimioterápico), coletados em 14 países, inclusive no Brasil, demonstraram que 21 deles continham quantidade do princípio ativo abaixo daquela aceitável (<90% da quantidade declarada), e destes, 11 apresentaram concentrações menores que 80% da quantidade rotulada (BEINSHON, 2015). Um deles apresentava concentração de docetaxel inferior a 40%. Dos 31 medicamentos analisados, apenas 10 apresentavam concentração da substância ativa entre 90 e 100%, como é legalmente exigido. Além disso, 23 formulações apresentavam concentrações de impurezas maiores que 3%, tendo o medicamento de referência apenas 1,6%. Ademais, muitas dessas impurezas identificadas nos 23 medicamentos não foram encontradas no medicamento de referência. Adicionalmente, a não exigência de que os ingredientes supostamente inativos nas formulações genéricas sejam idênticos aos das formulações de referência pode afetar significativamente a segurança, a estabilidade e a eficácia do produto (JOHNSTON et al., 2010). Portanto, nem sempre os componentes considerados “inertes” em uma formulação medicamentosa realmente os são (SILVA et al., 2017).

O profissional farmacêutico tem importante papel nesse cenário de monitoramento da qualidade de medicamentos por meio de pesquisas científicas, e deve continuar desenvolvendo estudos que beneficiem o acesso à informação para a população, uma vez que é ele quem atua em contato direto com o paciente na

orientação do uso de medicamentos, e presta os mais diversos serviços de assistência e cuidado farmacêutico (RIBEIRO et al., 2018).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a equivalência farmacêutica entre o medicamento de referência (Tylenol®) e três genéricos de Paracetamol 750 mg, sob a forma farmacêutica de comprimidos revestidos.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Realizar os testes de controle de qualidade preconizados pela 6ª. Edição da Farmacopeia Brasileira (2019) para comprimidos revestidos, como: identificação, peso médio, doseamento, uniformidade de conteúdo, dureza, desintegração e dissolução;
- ✓ Construir gráficos de perfil de dissolução para analisar a equivalência farmacêutica, comparando o comportamento dos genéricos em relação ao medicamento de referência;

4. METODOLOGIA

4.1 AMOSTRAS

Foram analisadas três marcas comerciais de medicamentos genéricos contendo 750 mg de paracetamol em comprimidos revestidos dos fabricantes EMS (lote LOV5696), GERMED (lote L0Q4059) e Medley (lote L9KPO3151), além do medicamento de referência Tylenol® (lote AK9750). Para preservar a identificação dos fabricantes, as amostras foram aleatoriamente classificadas como genéricos A, B e C. O padrão analítico de paracetamol ou Substância Química de Referência da Farmacopeia Brasileira (SQR-FB) foi adquirido do INCQS/FIOCRUZ sob o lote 3009.

4.2 TESTE DE IDENTIFICAÇÃO

Pesou-se e pulverizou-se os comprimidos. Extraíu-se a quantidade de pó equivalente a 0,5 g de paracetamol com 20 mL de acetona. Filtrou-se em papel filtro e evaporou-se o filtrado em chapa aquecedora a 105°C. Pesou-se 0,1 g do resíduo obtido na etapa anterior, esse foi colocado em béquer e adicionou-se 1 mL de ácido clorídrico que foi aquecido por três minutos, e após resfriamento adicionou-se 10 mL de água destilada. Neste momento, nenhum precipitado deve ser formado. Adicionou-se ainda 0,05 mL de dicromato de potássio 0,0167M e o sistema desenvolveu coloração violeta que não mudou para vermelha.

4.3 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada medicamento genérico A, B, C e o Tylenol® em balança analítica (GEHAKA, modelo G220A). Calculou-se o peso médio (\bar{X}) de 20 unidades e a faixa de variação aceitável para comprimidos com peso médio superior a 250 mg ($\bar{X} \pm 5\%$).

4.4 DOSEAMENTO

O método empregado para esse teste, consistiu em usar 20 comprimidos de cada medicamento genéricos A, B, C e o Tylenol®. Esses foram previamente

triturados, e através de cálculo de regra de três, determinou-se o valor a ser pesado, referente a 0,15 g de paracetamol, foi então pesado de cada amostra: A (0,1651 g), B (0,1668 g), C (0,1680 g) e Tylenol® (0,1659 g) . Em um balão volumétrico de 200 mL, adicionou-se 50 mL de solução de hidróxido de sódio 0,1M, 100 mL de água destilada, agitou-se mecanicamente por 15 minutos, e completou-se o volume com água destilada. Dessa solução, filtrou-se o equivalente a 10 mL, este volume foi adicionado em balão de 100 mL, que teve seu volume completado com água destilada, e homogeneizou-se. Retirou-se uma alíquota de 10 mL, filtrou-se e adicionou-se o filtrado em um balão volumétrico de 100 mL, a este foi adicionado 10 mL de solução de hidróxido de sódio 0,1M, e completou-se o volume com água destilada. As absorvâncias das soluções foram medidas em Espectrofotômetro com faixa UV-VIS Automático (EVEN, Modelo IL-592) a 257 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. A quantidade de paracetamol nas amostras foi calculada a partir das leituras obtidas, considerando que a absorvância da SQR (1%, 1cm), em solução com hidróxido de sódio 0,01M, é de 715. A variação máxima permitida é $\pm 5\%$.

4.5 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Utilizou-se o método da variação de peso. A partir dos resultados obtidos no teste de doseamento, obteve-se a média do teor do fármaco presente nos comprimidos das amostras analisadas. Foi realizado o cálculo do Valor de Aceitação (VA), conforme a equação: $VA = |M - \bar{X}| + ks$ (\bar{X} = média dos conteúdos individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada; $M = \bar{X}$; k = constante de aceitabilidade; s = Desvio padrão da amostra), considerando $L_1 = 15$ (valor máximo permitido para o valor de aceitação).

4.6 TESTE DE DUREZA

Uma amostragem de 10 comprimidos de cada medicamento genérico A, B, C e o Tylenol® foi submetida ao estresse mecânico proporcionada pelo durômetro (Nova Ética, Modelo: 298/Mola Espiral), que mede a força necessária para provocar a fragmentação dos comprimidos. Os resultados são expressos, em Newtons, como a média dos valores obtidos nas determinações (BRASIL, 2019).

4.7 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Utilizou-se seis comprimidos de cada medicamento A, B, C e Tylenol®, e o aparelho desintegrador (Nova Ética, Modelo 301-6). Colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta do equipamento. Como líquido de imersão, utilizou-se água destilada à 37°C. Ao final do tempo especificado, cessou-se o movimento da cesta, e observou-se se havia a presença de material em cada um dos tubos. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos revestidos é de 30 minutos (BRASIL, 2019).

4.8 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Utilizou-se o método de pás, 50 rpm e 900 mL de tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução nas cubas, que foram imersas em água termostaticada a 37°C. Retirou-se o termômetro ao atingir 37°C, este havia sido colocado para verificação de temperatura, e colocou-se em cada cuba um comprimido, e iniciou-se imediatamente a rotação das pás com velocidade de 50 rpm. O sistema foi mantido sob agitação por 30 minutos, após esse período foi retirada uma alíquota de 10 mL, que foi filtrada em papel filtro, diluída a 1:50, e levada para leitura em espectrofotômetro UV (EVEN, Modelo IL-592) a 243 nm. A quantidade de paracetamol dissolvida no meio foi calculada a partir da absorbância da solução de

paracetamol SQR-FB a 0,00075%. A amostra cumpre o teste se a quantidade declara (Q), dissolvida em 30 minutos for no mínimo 80% (BRASIL, 2019).

4.9 ENSAIO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Procedeu-se como descrito no Teste de Dissolução (tópico 4.8). E após 2, 5, 10, 20 e 30 minutos, retirou-se alíquotas de 10 mL da região intermédia entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior das pás, sendo que o volume retirado foi imediatamente repostado com tampão fosfato. Realizou a filtração em papel filtro, e diluição das alíquotas retiradas, no fator de 1:50. As absorbâncias foram medidas em 243 nm, e utilizou-se o tampão fosfato para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de paracetamol dissolvida no meio a partir da absorbância da solução de paracetamol SQR-FB a 0,00075%.

5. RESULTADOS

5.1 IDENTIFICAÇÃO

As reações de identificação são usadas no auxílio da caracterização de uma substância. Embora específicas, só serão suficientes para estabelecer ou confirmar a identidade da substância quando consideradas em conjunto com outros testes e especificações constantes na monografia farmacopeica (BRASIL, 2019).

Após execução das rotas de reação, todas as amostras apresentaram coloração violeta, que não mudou para vermelha, confirmando, dessa maneira, que a substância veiculada nos comprimidos era paracetamol.

5.2 DETERMINAÇÃO DE PESO

O peso médio do comprimido avalia se a distribuição dos pós foi homogênea dentre todas as unidades testadas, portanto quando essa característica está em desacordo com as especificações, as dosagens podem variar para mais ou para menos, o que gera flutuação da quantidade absorvida e, conseqüentemente, da eficácia farmacológica (CORIDIOLA; PELEGRINI, 2016).

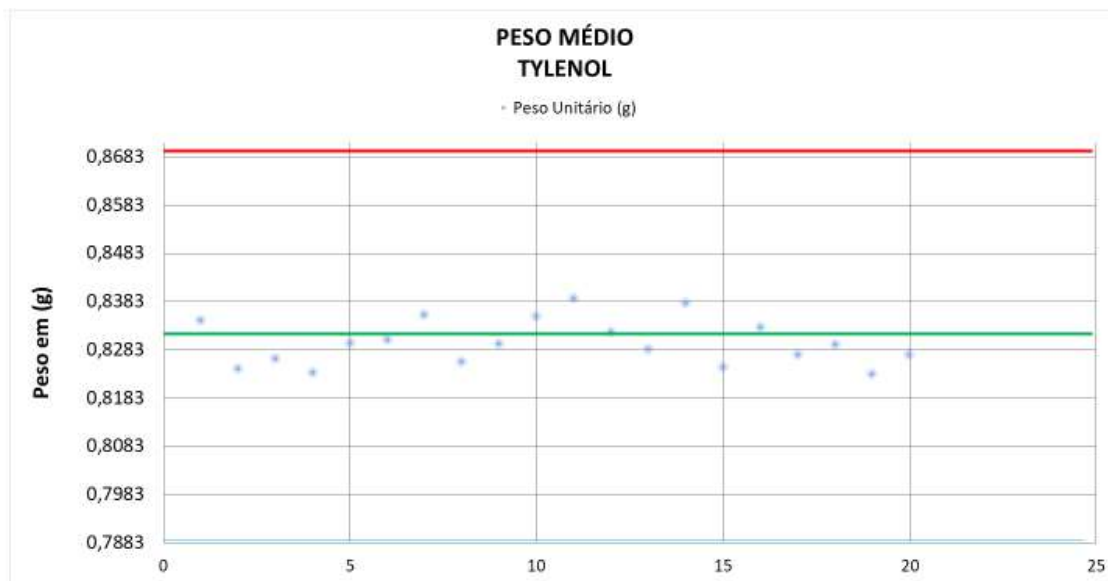
Tabela 1: Peso médio (\bar{X}) dos comprimidos de genéricos A, B e C, e Tylenol® (n=20).

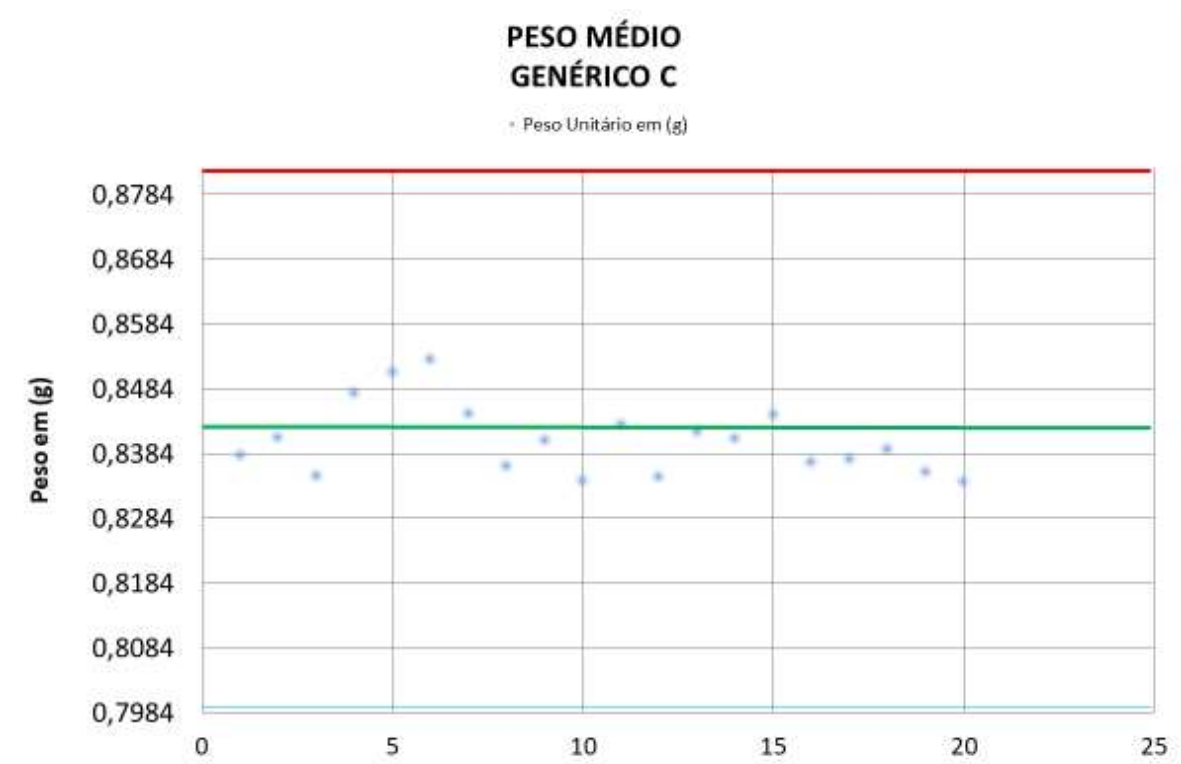
| Amostra | (\bar{X}) (g) | Peso máximo permitido ($\bar{X} + 5\%$) (g) | Peso mínimo permitido ($\bar{X} - 5\%$) (g) | Desvio Padrão Relativo (%) |
|----------|----------------------|--|--|----------------------------|
| Tylenol® | 0,8298 | 0,8713 | 0,7883 | 0,5724 |
| A | 0,8250 | 0,8663 | 0,7838 | 1,0913 |
| B | 0,8339 | 0,8756 | 0,7922 | 0,9334 |
| C | 0,8404 | 0,8825 | 0,7984 | 0,6523 |

A Tabela 1 mostra os valores de peso médio e de intervalo de variação que foram calculados para cada amostra, enquanto que a Figura 1 representa a distribuição dos 20 comprimidos pesados para cada amostra em relação ao valor da média e os limites máximo e mínimo. O genérico A apresentou maior variação de

peso, observado através do valor de Desvio Padrão Relativo (DPR). Contudo, a Figura 1 mostra que todas as amostras apresentaram-se dentro do limite de variação de $\pm 5\%$ estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2019), sendo, então aprovadas neste quesito.

Figura 1: Gráficos com distribuição do peso médio das amostras (n=20). Linha vermelha: Peso máximo permitido; Linha verde: peso médio; Linha azul: Peso mínimo.





5.3 DOSEAMENTO

Os ensaios de potência ou doseamento são aqueles que visam quantificar o teor da substância ativa em medicamentos (GIL, 2010). A concentração de paracetamol pode variar de 95% a 105%, como preconizado pela Farmacopeia Brasileira.

Tabela 2: Doseamento dos comprimidos de genéricos A, B e C, e Tylenol® (n=10).

| Amostra | Teor de Paracetamol (%) | | | | |
|----------|-------------------------|--------------|--------------|-------|--------|
| | 1ª Replicata | 2ª Replicata | 3ª Replicata | Média | DPR |
| Tylenol® | 103,29 | 97,75 | 98,81 | 99,95 | 2,9376 |
| A | 105,73 | 95,92 | 96,62 | 99,42 | 5,5072 |
| B | 98,09 | 96,90 | 97,89 | 97,63 | 0,6516 |
| C | 95,17 | 97,16 | 98,23 | 96,85 | 1,6037 |

Conforme observado na Tabela 2, os valores médios de doseamento das amostras, obtiveram resultados médios próximos a 100%, sendo a amostra C com menor teor do fármaco (96,85%) e o Tylenol® apresentou maior teor de fármaco (99,95%). Todas as amostras, apresentaram-se dentro da faixa de variação permitida pela Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019), sendo considerados aprovados nesse quesito.

5.4 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Quando consideramos preparações de dose única, é fundamental que o paciente receba em sua dose individual uma quantidade de fármaco próxima da declarada no rótulo, sendo esta uniformidade dependente dos processos associados à sua fabricação (MARTINS; FARINHA, 1998).

Os testes de teor e uniformidade de doses têm por objetivo avaliar se a concentração do fármaco em cada comprimido amostrado está correta, para garantir e assegurar que a dose no comprimido esteja de acordo com a dose declarada (MANGANELLI et al, 2016).

Tabela 3: Determinação do valor de aceitação (VA) durante análise de uniformidade de doses dos comprimidos de genéricos A, B e C, e Tylenol® (n=10).

| Amostra | Teor (%) | Massa individual | VA |
|----------|-----------|------------------|------|
| | \bar{X} | (g) | |
| Tylenol® | 99,95 | 0,8344 | 1,28 |

| | | | |
|----------|-------|--------|------|
| | | 0,8244 | |
| | | 0,8264 | |
| | | 0,8236 | |
| | | 0,8297 | |
| | | 0,8303 | |
| | | 0,8355 | |
| | | 0,8258 | |
| | | 0,8295 | |
| | | 0,8352 | |
| A | 99,42 | 0,8314 | 2,13 |
| | | 0,8394 | |
| | | 0,8302 | |
| | | 0,8178 | |
| | | 0,8320 | |
| | | 0,8305 | |
| | | 0,8265 | |
| | | 0,8077 | |
| | | 0,8134 | |
| | | 0,8390 | |
| B | 97,65 | 0,8194 | 3,54 |
| | | 0,8219 | |
| | | 0,8319 | |
| | | 0,8315 | |
| | | 0,8423 | |
| | | 0,8258 | |
| | | 0,8384 | |
| | | 0,8450 | |
| | | 0,8467 | |
| | | 0,8376 | |
| C | 97,05 | 0,8381 | 3,30 |
| | | 0,8409 | |
| | | 0,835 | |
| | | 0,8477 | |
| | | 0,8509 | |
| | | 0,853 | |
| | | 0,8445 | |
| | | 0,8364 | |
| | | 0,8404 | |
| | | 0,8341 | |

Como mostrado na Tabela 3, todas as amostras cumprem o teste ao não ultrapassarem o limite de Valor de Aceitação, que é de 15, conforme estipulado pela Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019). Dessa forma todas as amostras foram aprovadas nesse teste.

5.5 DUREZA

Os comprimidos estão sujeitos a choques mecânicos, decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Em vista disso, torna-se imprescindível que os mesmos apresentem resistência ao esmagamento, possuindo uma dureza adequada (PEIXOTO et al, 2005). Este teste serve também como controle de qualidade lote a lote, pois se o comprimido estiver duro demais, pode não se desintegrar no período de tempo adequado ou satisfazer as especificações da dissolução (GENNARO, 2004).

Conforme resultados demonstrados na Tabela 4, a amostra B apresentou grau de dureza igual ao medicamento de referência Tylenol®, enquanto que a amostra C apresentou maior grau de dureza entre as amostras. Apesar da dureza do comprimido ter potencial para alterar o tempo de dissolução, os resultados do teste de dureza são de caráter informativo, ou seja, não possui parâmetros para aprovação ou reprovação.

Tabela 4: Valor médio da dureza dos comprimidos de genéricos A, B e C, e Tylenol® (n=10).

| | Tylenol® | A | B | C |
|---------------------|-----------------|----------|----------|----------|
| Dureza (Kgf) | 15,01 | 15,40 | 15,01 | 15,97 |

5.6 DESINTEGRAÇÃO

A desintegração de comprimidos é um fator que interfere diretamente na absorção, biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa maneira, para que o princípio ativo permaneça disponível para ser absorvido e exercer a sua ação farmacológica, é necessário que aconteça a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, beneficiando, então, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (PINHO; STORPIRTIS, 2001).

Tabela 5: Determinação do tempo médio de desintegração dos comprimidos de genéricos A, B e C, e Tylenol® (n=6).

| Tempo de Desintegração (min:seg) | Tylenol® | A | B | C |
|---|-----------------|----------|----------|----------|
| | 08:58 | 10:58 | 11:20 | 04:26 |

De acordo com a Tabela 5, a amostra B precisou de maior tempo para desintegrar-se, enquanto que a amostra C obteve o menor tempo de desintegração, sendo a única amostra a desintegrar-se em menor tempo quando comparada com o medicamento de referência Tylenol®. Todas as amostras desintegraram-se antes do tempo de 30 minutos, determinado pela Farmacopeia Brasileira (2019), sendo, então, consideradas aprovadas nesse quesito.

A velocidade de desintegração de um comprimido é influenciada por diversos fatores, como concentração e tipo de fármaco, diluentes, agregantes, desintegrantes, lubrificantes e agentes molhantes utilizados, além da força de compressão aplicada durante sua produção (AULTON, 2005).

5.7 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Com o crescimento do mercado de medicamentos genéricos, o teste de dissolução ganhou destaque, permitindo estabelecer comparações entre duas ou mais amostras de medicamentos, pois, segundo a legislação brasileira, todo medicamento de referência, ou seja, deve conter o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, além de possuir uma comparável biodisponibilidade (PEREIRA et al., 2005).

O estudo de dissolução constitui um dos instrumentos essenciais para avaliação das propriedades biofarmacêuticas das formas farmacêuticas sólidas de uso oral, fornecendo informações úteis durante o ciclo de vida do medicamento,

tanto para a pesquisa e desenvolvimento quanto para a produção e controle da qualidade (MANADAS et al, 2002).

Segundo a Tabela 6, o medicamento de referência Tylenol®, apresentou maior teor de dissolução do fármaco no tempo de 30 minutos. As amostras de medicamentos genéricos atenderam aos critérios preconizados pela Farmacopeia Brasileira, onde o valor da quantidade declarada (Q), deverá ser no mínimo 80% + 5% para atingir o critério de aceitação. Foi preciso realizar o estágio 2 (E₂), pois as amostras genéricas A, B e o Tylenol® tiveram unidades que não atingiram 85% de dissolução do fármaco com as 6 primeiras amostras do estágio 1 (E₁). Após a realização do E₂, as amostras apresentaram resultado satisfatório (Q = 80%).

A dissolução insuficiente dos medicamentos no estágio 1, pode ser explicada pela variação de excipientes usado nesse tipo de medicamento, uma vez que a legislação não obriga a utilização dos mesmos excipientes do medicamento de referência.

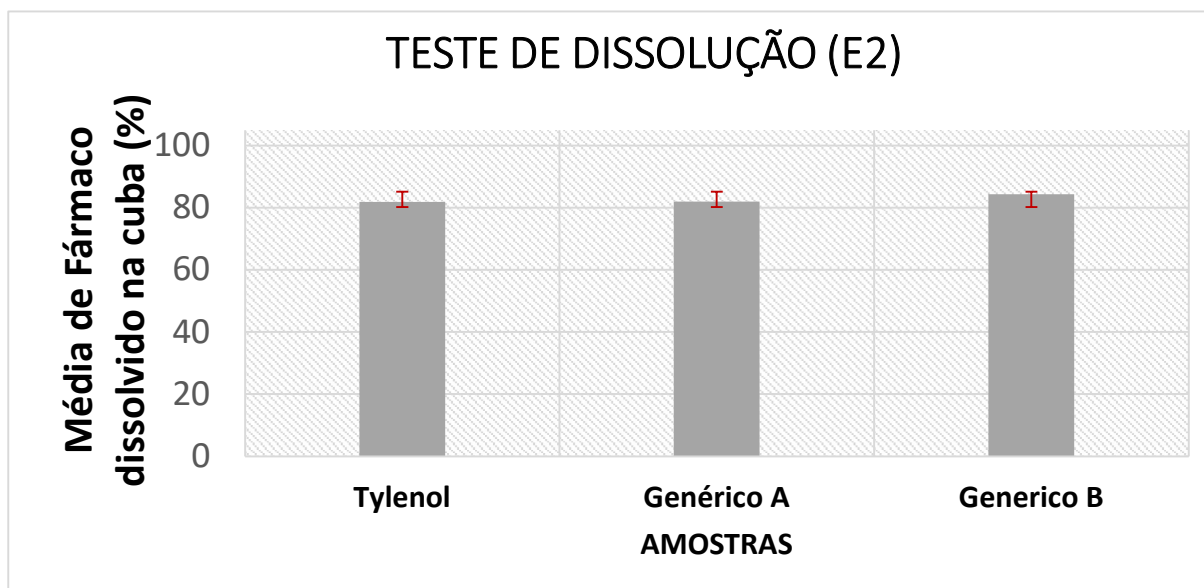
A taxa de dissolução de um fármaco pode ser alterada significativamente quando este é misturado com vários aditivos durante o processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas (GENNARO, 2004). Um excipiente influencia diretamente em uma formulação farmacêutica, especialmente naquelas genéricas, sendo determinante para sua efetividade farmacológica. E considerando-se essa possibilidade, estes não mais são considerados como substâncias inertes, mas sim como substâncias desprovidas de atividade farmacológica (VIÇOSA, 2003).

Tabela 6: Comparativos dos resultados da dissolução dos medicamentos genéricos e Tylenol® no estágio 1. Critério de aceitação: Q+5% (80+5=85%). Em vermelho resultados inferiores a Q+5%, (n=6).

| Amostra | Teor de Paracetamol dissolvido no meio (%) | | | | | |
|----------|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 1 ^a Replicata | 2 ^a Replicata | 3 ^a Replicata | 4 ^a Replicata | 5 ^a Replicata | 6 ^a Replicata |
| Tylenol® | 82,0004 | 83,3348 | 85,1806 | 83,3348 | 85,5201 | 83,7416 |
| A | 89,46463 | 83,8080 | 99,8361 | 86,9327 | 86,4730 | 84,0556 |

| | | | | | | |
|---|----------|----------|---------|---------|---------|---------|
| B | 108,0803 | 108,1304 | 84,8638 | 84,9139 | 84,7701 | 85,2379 |
| C | 91,2395 | 91,2359 | 88,8176 | 88,5709 | 87,9893 | 88,2032 |

Figura 2: Comparativos dos resultados da dissolução dos medicamentos genéricos e Tylenol® no estágio 2.



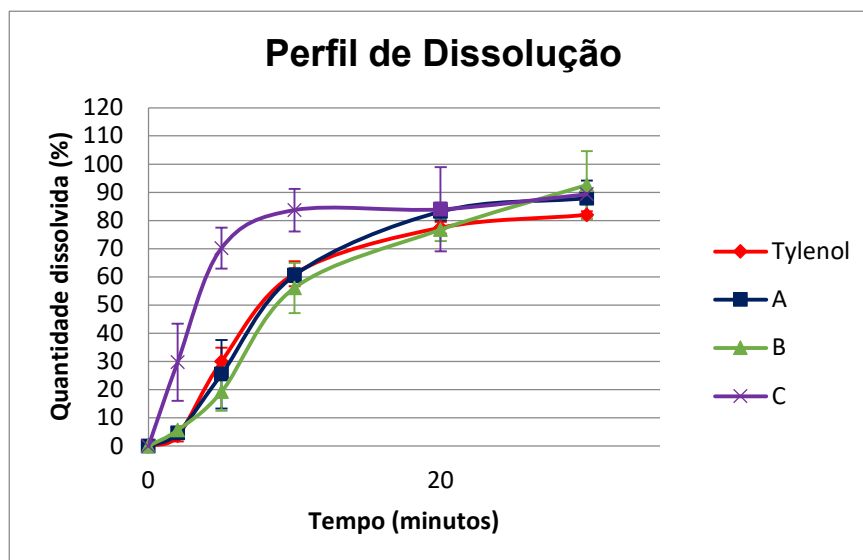
5.8 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

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 se solubilizarem 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 permitem inferir sobre o perfil de liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica através da sua quantificação no meio de dissolução em tempos pré-determinados (RODRIGUES et al., 2006).

O objetivo do teste de dissolução *in vitro* é fornecer, tão próximo quanto possível, a previsão da biodisponibilidade do produto. O sistema de classificação biofarmacêutica relaciona a solubilidade de um fármaco (alta ou baixa) e sua permeabilidade intestinal (alta ou baixa), como uma possível base para prever a

probabilidade de obtenção de uma correlação in vitro-in vivo, bem sucedida (ANSEL et al, 2007).

Figura 3: Curvas de Dissolução dos comprimidos de genéricos A, B, C, Tylenol®.



Conforme a Figura 5, nos tempos dois, cinco, dez minutos, a amostra A apresentou perfil de dissolução extremamente similar ao medicamento de referência Tylenol®, estando ambos nesse tempo com dissolução por volta de 60%. A amostra B, apresentou nos tempos iniciais de dissolução, o comportamento inferior ao medicamento de referência Tylenol®, porém após o tempo de vinte minutos essa amostra ultrapassa o medicamento de referência, chegando a 92% de dissolução no tempo de 30 minutos, sendo a amostra com maior dissolução no tempo final do teste.

Apesar do teste de Dureza indicar a amostra C como a mais dura, essa amostra apresentou satisfatório perfil de dissolução, obtendo nos tempos iniciais valores superiores ao do medicamento de referência Tylenol®. A amostra C apresentou dissolução com aumento constante, finalizando o teste com valor aproximado de 89% de dissolução. O medicamento de referência, ao final desse teste obteve dissolução inferior as amostras dos medicamentos genéricos A, B e C.

6. CONCLUSÃO

Os medicamentos genéricos, em alguns testes, apresentam resultados superiores ao medicamento de referência Tylenol®. Como no teste de Perfil de Dissolução e Desintegração, no caso do medicamento genérico C. Nos demais testes, esses medicamentos apresentaram comportamento similar ao medicamento de referência. Dessa maneira, atenderam aos critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. Através das análises realizadas neste estudo, foi possível concluir que os medicamentos genéricos avaliados, podem ser considerados farmacologicamente equivalentes, atestando a qualidade da produção dos mesmos.

7. REFERÊNCIAS

ANSEL, Howard; POPOVICH, Nicholas; ALLEN, Loyd. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 260 p.

ARAÚJO, Lorena Uihôa. ALBUQUERQUE, Kemile Toledo. KATO, Kelly Cristina. SILVEIRA, Gleiciely Santos. MACIEL, Náira Rezende. SPÓSITO, Pollyanna Álvaro. BARCELLOS, Neila Márcia Silva. SOUZA, Jacqueline, BUENO, Márcia. STORPIRTIS, Sílvia. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev. Panamericana de Salud Publica, v. 28, n. 6, 480-92 p. 2010.

AULTON, Michael. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed. Porto Alegre: ARTMED, 2005. 677 p.

BAPTISTELLA, Lúcia; GIACOMINI, Rosana; IMAMURA, Paulo. Síntese dos analgésicos Paracetamol e Fenacetina e do Adoçante Dulcina: Um Projeto de Química Orgânica Experimental. Química Nova, v. 26, n. 2, 284-286 p. 2003.

BARQUETTE, Bruna do Carmo; BELO, Mariana Coleta Campolina; SILVA, Rafaela Mafía da Cruz; COSTA, André Lima de Oliveira. Avaliação da uniformidade de peso e de doses de ranitidina em cápsulas magistrais. INFARMA, v. 29, n. 2, 124-132 p. 2017.

BEINSHON, Maac. Generic cancer drugs that we can trust. Cancer World. p. 28-434. 2015. Disponível em: <https://cancerworld.net/wp-content/uploads/2016/12/7816_pagina_28_34_Systems_Services_final.pdf>. Acesso em: 15/07/2020.

BLIEDEN, Marissa; PARAMORE, Clark; SHAH, Dhvani; BEM-JOSEPH, Rami. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. Expert Rev Clin Pharmacol, v. 7, 341-348 p.. 2014.

BRANDÃO JÚNIOR, Pedro Moacyr Chagas; BESSET, Vera Lopes. Dor Crônica: um problema de saúde pública, uma questão para a psicanálise. Sociedade Brasileira para o estudo da dor (SBED), v. 15, n. 3, 25-41 p. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispões sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativa. RDC Nº 31 de 11 de agosto de 2010. Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. RDC Nº 37 de 3 de agosto de 2011. Brasília, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos genéricos registrados. Brasília: ANVISA; 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-genericos-registrados>>. Acessado em 06 de abril de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de medicamentos genéricos, novos e similares: tecnologia farmacêutica. 7ª ed. Brasília: ANVISA; 2018. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/418522> >. Acessado em 6 de abril de 2020

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. RDC Nº 16, de 2 de março de 2007. Brasília, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”; fica revogada a Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, BRASIL. 2 de junho de 2003.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 6ª ed. Brasília: ANVISA, 2019. 873 p.

BRUM, Thiele; LAPORTA, Luciane; JÚNIOR, Flávio; GONÇALVES, Camila; SANTOS, Marcos. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 33, 373-378 p. 2012.

CHORILLI, Marlus; SOUZA, Ademir Alves; CORRÊA, Felipe; SALGADO, Herida; Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 31, n. 1, 69-73 p. 2010.

CORIDIOLA, Jaqueline; PELEGRINI, Denise. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. SaBios: Revista de Saúde e Biologia, v.11, n.1, 48-57 p. 2016.

GENNARO, Alfonso. A Ciência e a prática da farmácia. 20ª edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004, 674-684 p.

GIL, Eric. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011. 211 p.

HEARD, Kennon; GREEN, Jody; JAMES, Laura; JUDGE, Bryan; ZOLOT, Liza; RHYEE, Sean; DART, Richard. Acetaminophen-cysteine adducts during therapeutic dosing and following overdose. BMC gastroenterology, v.11, n. 20, 11-20 p. 2011.

JOHNSTON, Atholl; STAFYLAS, Panagiotis; STERGIOU, George. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. Br J Clin Pharmacology, v. 70, n. 3, 320-34 p. 2010.

JÓŹWIAK-BEBENISTA, Marta; NOWAK, Jerzy. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Poloniae Pharmaceutica, v. 71, n. 1, 11-23 p. 2014.

JUNIOR, Elson. Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofem. Rev. Suplem. Hepatotoxicidade, v. 4, n. 48, 30-31 p. 2011.

KOHLER, Luis Fernando; NASCIMENTO, Hector Dias; SCHWENGBER, Ediana Lúcia Lucca; BANDEIRA, Zenaide Maria Peres; PAZIN, Gabriela Volpato; MACHADO, Silvia Regina Pengo. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêuticas entre medicamentos de referência, genéricos e similares. *Revista Brasileira Farmácia*, v. 90, n. 4, 309-315 p. 2009.

LEWEK, Pawel; KARDAS, Przemyslaw. Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *Journal of Family Practice*, v. 59, n. 11, 634-640 p. 2010.

LOPES, Juliana; MATHEUS, Maria. Risk of hepatotoxicity with Acetaminophen. *Brazilian Journal Of Pharmacy*, v. 93, n. 4, 411-414 p. 2012.

MANADAS, Rui; PINA, Maria Eugénia; VEIGA, Francisco. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Br. De Ciências Farmacêuticas*, v. 38, n. 4, 375-379 p. 2002.

MANGANELLI, Daiana Kipper; ELY, Luísa Scheer; CONTRI, Renata Vidor. Determinação De Teor e Uniformidade de Doses de Cápsulas de besilato de anlodipino manipuladas em farmácias de Venâncio Aires-RS. *Rev. Dest. Acadêmicos*, v. 8, n. 3, 177-188 p. 2016.

MARCOLIN, Marco; CANTARELLI, Maria; JUNIOR, Manoel. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Rev. Psiq. Clin.*, v. 31, n. 4, 70-81 p. 2004.

MARTINELLO, Tiago. Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 134 p. 2005.

MARTINS, José Manoel; FARINHA, Ascensão. Uniformity of dosage units—comparative study of methods and specifications between Eur. Pharm. 3rd and USP 23. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.18, n. 4, 487–495 p. 1998.

MCCAFFERY, Margo; GRIMM, Megan; PASERO, Chris; Ferrell, Betty; UMAN. Gwen. On the Meaning of "Drug Seeking". *Pain Manag Nurs*. 122-36 p. 2005.

PEIXOTO, Maíra Moreira; SANTOS JÚNIOR, Aníbal de Freitas; SANTOS, Carlos Alberto Alves; CAETITÉ JÚNIOR, Edimar. Avaliação da Qualidade de comprimidos de Captopril Dispensados em Feira Santana – BA. *INFARMA*, v.16, 13-14 p. 2005.

PEREIRA, Alberto dos Santos; BICALHO, Beatriz; LILLA, Sérgio; NUCCI, Gilberto de. DESAFIOS DA QUÍMICA ANALÍTICA FRENTE ÀS NECESSIDADES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. *Química Nova*, v. 28, n. 10, 107-111 p. 2005.

PINHO, José; STORPIRTIS, Sílvia. Estudo comparativo “in vitro” das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 37, n. 1, 95- 105 p. 2001.

PROTEC. Genéricos ainda despertam desconfiança. Pró-inovação na Indústria Brasileira - São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://protec.org.br/noticias/pagina/31163/Genericosaindadespertamdesconfianca>>. Acessado em: 06 de abril de 2020.

RIBEIRO, Cássio; ANDRADE, Giovana; COUTO, Renê. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. Infarma, v. 30, n. 1, 5-13 p. 2018.

RODRIGUES, Patrick; STULZER, Hellen; CRUZ, Ariane; FOPPA, Talize; CARDOSO Teófilo; SILVA, Marcos. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. Infarma, v. 18, n. 5, 16-21 p. 2006.

SEBBEN, Viviane Cristina; LUGOCH, Rosemeri de Wallau; SCHLINKER, Cristina Simões; ARBO, Marcelo Dutra; VIANNA, Renata Loureiro. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica do paracetamol. Rev. Bras. Patol. Med. Lab., v. 46, n. 2, 143-148 p. 2010.

SHARGEL, Leon; YU, Andrew. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. United States: McGraw-Hill Education, 2016. 928 p.

SILVA, Cristiane; DAVIS, Rachel; SILVA, André; MOREIRA, Josino. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. Cad. Saúde Colet., v. 25, n. 3, 362-370 p. 2017.

SILVA, Penildon. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 441-453 p. 2006.

STORPIRTIS, Sílvia. Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo: 78p. 1999.

STORPIRTIS, Silvia; CONSIGLIERI, Olga. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo, v. 31, n. 2, 63-70 p. 1995.

VAZ, Laís. Estudo Comparativo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução in vitro do paracetamol fabricado no Brasil e na Holanda. 32 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia). Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, 2013.

VIÇOSA, Alessandra. Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta: Enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. 129 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2003.

WANMMACHER, Lenita. Medicamentos de Uso Corrente no Manejo de Dor e Febre
Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados, v. 08, 1-14 p. 2010.
Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Brasil,
2010.