

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

LAÍS HELENA CARRASCO VAZ

**ESTUDO COMPARATIVO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE
DISSOLUÇÃO *IN VITRO* DO PARACETAMOL FABRICADO NO BRASIL E NA
HOLANDA**

CRICIÚMA, 2013

LAÍS HELENA CARRASCO VAZ

**ESTUDO COMPARATIVO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE
DISSOLUÇÃO *IN VITRO* DO PARACETAMOL FABRICADO NO BRASIL E NA
HOLANDA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Graduação no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. MSc. Eduardo João Agnes

CRICIÚMA, JUNHO DE 2013

LAÍS HELENA CARRASCO VAZ

**ESTUDO COMPARATIVO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE
DISSOLUÇÃO *IN VITRO* DO PARACETAMOL FABRICADO NO BRASIL E NA
HOLANDA**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Graduação, no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, com Linha de Pesquisa em Tecnologia Farmacêutica.

Criciúma, 27 de Junho de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof. MSc. Eduardo João Agnes - Orientador

Prof. Daiane Medeiros Machado - UNESC

Prof. MSc. Carla Maragno – UNESC

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço á Deus por me iluminar e tornar possível esta conquista em minha vida.

Agradeço aos meus pais, Luiz e Ledy, e á minha irmã, Aline, por me ensinarem, apoiarem e ajudarem sempre em tudo que eu precisei, por me acalmarem nos momentos de nervosismo e me incentivarem a estudar, servindo sempre de exemplo pessoal e profissional.

Agradeço á todos os professores, que ao longo da faculdade me proporcionaram conhecimento e sabedoria com excelência, sendo fundamentais para a minha formação.

Agradeço ao meu orientador prof. MsC. Eduardo João Agnes, por aceitar o convite de orientação deste trabalho, mas principalmente por estar sempre presente durante a execução do trabalho, auxiliando, esclarecendo dúvidas e discutindo sobre os assuntos abordados.

Aos técnicos do Laboratório de Química da UNESC, Edson e Jéssica, por terem disponibilizado seus horários de trabalho para me ajudarem na execução dos experimentos e cálculos, e terem feito com paciência e boa vontade.

Aos meus amigos, em especial á Juliana, que me acompanhou durante todo o trabalho, ajudando nos experimentos e discutindo os resultados, me apoiando e me incentivando a continuar, mesmo quando cansada.

**“Quando penso que cheguei ao meu limite,
descubro que tenho forças para ir além.”**

Ayrton Senna

**ESTUDO COMPARATIVO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE
DISSOLUÇÃO *IN VITRO* DO PARACETAMOL FABRICADO NO BRASIL E NA
HOLANDA**

Laís Helena CARRASCO VAZ

Departamento de Farmácia

Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC

88811-550, Criciúma, Santa Catarina, Brasil

E-mail: laisvz@hotmail.com

Eduardo JOÃO AGNES

Departamento de Farmácia

Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC

E-mail: eja@unesc.net

Autora Responsável: Laís Helena Carrasco Vaz

E-mail: laisvz@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A dor é uma das grandes preocupações da humanidade. Há milhares de anos o homem busca esclarecer as razões de sua ocorrência, bem como efetua medidas eficazes destinadas a seu controle. No entanto, a mesma deve ser vista como mecanismo útil de evolução, o qual emergiu a fim de tornar o indivíduo capaz de reagir ao perigo e sobreviver às condições ambientais de risco. Ela pode ser definida como experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos desse tipo de dano (FUCHS, 2012).

A dor é um sintoma comum do cotidiano, mas quando manifestada de forma incontrolada pode diminuir drasticamente a qualidade de vida do paciente. Para o tratamento da dor empregam-se medidas medicamentosas e não medicamentosas. Entre as medidas não farmacológicas temos: aplicações de frio ou calor, repouso, exercício físico, estimulação nervosa elétrica transcutânea, acupuntura, terapias psicológicas, musicoterapia e ingestão de leite materno (em neonatos). Já para o tratamento farmacológico, podem ser utilizados os analgésicos não opióides, analgésicos opióides, anestésicos gerais, bloqueadores neuromusculares e anestésicos locais. Além da possibilidade da utilização de antiinflamatórios não esteroidais em alguns tipos de dores. (PAGE et al., 1999; FUCHS, 2012)

Analgésicos são agentes que aliviam a dor por elevarem o limiar sem perturbar o nível de consciência ou alterar outras modalidades sensoriais. Entre os analgésicos não opióides temos o paracetamol, este tem como mecanismo de ação a inibição seletiva de algumas enzimas como a ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2) que catalisam a biossíntese das prostaglandinas. Respectiva inibição impede a sensibilização dos receptores da dor a mediadores ou moduladores da dor, causados por estímulo

mecânico ou substâncias químicas. (GENNARO, 2004; KOROLKOVAS, 2009)

O paracetamol é habitualmente o agente de primeira escolha para o tratamento de dores leves a moderadas, sendo bem utilizado também para febre, devido á sua eficácia e melhor segurança, podendo ser prescrito para crianças, gestantes e idosos. Contudo, é o fármaco mais freqüentemente envolvido em intoxicações medicamentosas graves em países europeus, devido à presença do *N-acetil-p-benzoquinona* que é um metabólito menor, porém altamente ativo, sendo importante em grandes doses em virtude de sua toxicidade para o fígado e para o rim, o que enfatiza a necessidade do uso racional, a fim de preservar a sua segurança. (FUCHS, 2012; KATZUNG, 2010)

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)

A qualidade de um produto é gerada por vários fatores que vão desde a matéria-prima até o produto final, onde estes afetam significativamente a garantia da segurança e eficácia do mesmo. Portanto, espera-se que esses produtos apresentem a confiança proposta, independente da marca ou laboratório (CAMARGO, 2011).

A absorção de fármacos em formas farmacêuticas de comprimidos depende da sua capacidade de se libertar da formulação e solubilizarem-se 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 a partir de estudos de dissolução, os quais permitem inferir sobre o perfil de liberação de um

fármaco de sua forma farmacêutica de origem por meio da análise em tempos pré-determinados (RODRIGUES et al., 2006).

Qualquer fator que altere os processos de desagregação e dissolução poderá interferir diretamente na biodisponibilidade, expressa em quantidade de fármaco disponível para ser absorvido e velocidade do processo de absorção. Portanto é fundamental ressaltar que diferenças em relação às características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de produção, podem gerar diferenças na biodisponibilidade. (STORPIRTIS et al., 1999).

Nos últimos anos, vêm sendo relatado diversos problemas relacionados à qualidade de medicamentos comercializados no mercado nacional, especialmente quanto aos ensaios de dissolução, podendo comprometer a eficácia terapêutica do medicamento e o tratamento do paciente. (BUZZI, et al., 2006)

Segundo a RDC N°. 31 de 11 de Agosto de 2010, um estudo de equivalência farmacêutica é um conjunto de ensaios físicos e físico-químicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos, ou seja, são medicamentos que possuem a mesma forma farmacêutica, a mesma via de administração e mesma concentração do princípio ativo, podendo ou não, conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Para a realização do estudo de equivalência farmacêutica, deve-se cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente. Além do estudo de equivalência farmacêutica, deve-se realizar o estudo de perfil de dissolução comparativo, que é caracterizado pelo ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos para a avaliação da dissolução de uma determinada substância ativa comparando duas formulações. (BRASIL, 2010)

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) e Farmacopéia Européia (2004), alguns testes devem ser realizados com os comprimidos de paracetamol, a fim de garantir sua qualidade, como determinação de peso, dureza, friabilidade, teste de desintegração, teste de dissolução e perfil de dissolução.

O objetivo principal deste trabalho foi comparar, por meio do estudo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução *in vitro*, três medicamentos contendo paracetamol fabricados no Brasil com um medicamento produzido em um laboratório holandês, a fim de analisar se todos os medicamentos testados estão dentro dos padrões exigidos pelas Farmacopéias Brasileira e Européia, se o medicamento produzido na Holanda pode ser considerado equivalente farmacêutico dos demais e se existe alguma diferença significativa entre os mesmos.

2 METODOLOGIA

Os métodos utilizados no presente trabalho seguem as normas da 5ª edição da Farmacopéia Brasileira e Européia.

2.1 EQUIPAMENTOS

Os equipamentos utilizados neste trabalho foram: aparelho de dureza, NOVA ÉTICA, modelo 298; aparelho de friabilidade, NOVA ÉTICA, modelo 300; dissolutor, NOVA ÉTICA, modelo 299; desintegrador, NOVA ÉTICA, modelo 301 AC; espectrofotômetro, FEMTO, modelo 700.

2.2 AMOSTRAS

As amostras utilizadas no trabalho foram 58 comprimidos de paracetamol 500mg Lote 860559 da indústria Marel BV localizada em Leiden, Holanda, 58 comprimidos de

Tylenol® 500 mg Lote RFL021 da indústria Janssen-cilag Farmacêutica LTDA localizada em São Paulo, Brasil, 58 comprimidos de paracetamol 500 mg Genérico Lote 035312 produzido pela Hipolabor Farmacêutica LTDA, Minas Gerais, Brasil e 58 comprimidos de Dorsanol 500 mg Lote I0539 da Multilab Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos LTDA, Rio Grande do Sul, Brasil.

2.3 DETERMINAÇÃO DE PESO

A determinação de peso foi realizada através da pesagem individual de 20 comprimidos, para posteriormente verificar o peso médio dos mesmos, não podendo tolerar mais do que duas unidades fora do limite de $\pm 5\%$ em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; EUROPEAN PHARMACOPEA, 2004)

2.4 TESTE DE DUREZA

O Teste de Dureza foi realizado com 10 comprimidos, onde consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; EUROPEAN PHARMACOPEA, 2004)

2.5 TESTE DE FRIABILIDADE

O Teste de Friabilidade consistiu em pesar 10 comprimidos, submetê-los à ação do aparelho ajustando a velocidade para 25 rotações por minuto em um tempo de 4 minutos, retirá-los após decorrer o prazo, removendo qualquer resíduo de pó dos comprimidos para pesá-los novamente. Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao

final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; EUROPEAN PHARMACOPEA, 2004)

2.6 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O Teste de Desintegração foi realizado em um aparelho de tubos, utilizando seis comprimidos. Colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionando um disco a cada tubo e acionando o aparelho, utilizando-se água deionizada mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo de 15 minutos, segundo a Farmacopéia Européia, e 30 minutos, segundo a Farmacopéia Brasileira, interrompeu-se o movimento da cesta e foi observado o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados, sendo considerada desintegração quando nenhum resíduo dos comprimidos permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimido ou que durante o teste se transformam em massa pastosa desde que não apresentem núcleo palpável. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; EUROPEAN PHARMACOPEA, 2004)

2.7 TESTE DE DISSOLUÇÃO

No Teste de Dissolução utilizou-se o aparelho de pás à 50 rpm, tendo como meio de dissolução 900 mL de tampão fosfato pH 5,8 á $37 \pm 0,5$ ° C e uma amostra de 6 comprimidos para cada laboratório estudado, segundo exigido pelas Farmacopéias Brasileira e Européia. Colocou-se então o meio de dissolução no recipiente, e adicionou-se os comprimidos para serem analisados no aparelho. Durante o teste, retirou-se alíquotas do meio de dissolução em tempos determinados, filtrou-se e diluiu-

se em tampão fosfato pH 5,8 até concentração adequada. Posteriormente, mediu-se as absorvâncias das soluções resultantes em 243 nm, em comparação com uma solução de paracetamol SQR a 0,0017% (p/v) em tampão fosfato pH 5,8, utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de paracetamol dissolvido no meio a partir das leituras obtidas. Segundo a Farmacopéia Brasileira, a tolerância preconizada é de que não menos que 80% da quantidade declarada de paracetamol se dissolvem em 30 minutos. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

2.7.1 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Segundo a Resolução Nº 31, de 11 de agosto de 2010, os estudos de perfis de dissolução devem utilizar o mesmo método de dissolução empregado no teste de dissolução, porém para realizar um perfil de dissolução, é necessário que se colete no mínimo 5 amostras ao decorrer do teste, a fim de verificar se os medicamentos testados são semelhantes quanto á dissolução no organismo. Na comparação de perfil de dissolução avalia-se a curva como um todo empregando método modelo independente, onde se tem um fator de diferença (f_1) e um fator de semelhança (f_2).

O fator f_1 calcula a porcentagem de diferença entre os perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis, sendo obtido através da fórmula:

$$F_1 = \left\{ \left[\sum_{i=1}^n |Rf - Tt| \right] / \left[\sum_{i=1}^n Rf \right] \right\} * 100$$

Sendo “n” o número de tempos de coleta, o “Rt” valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes

da alteração) e “Tt” o valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

Logo o fator f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, onde se obtém a partir do seguinte cálculo:

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Sendo “n” o número de tempos de coleta, o “Rt” valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração) e “Tt” o valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

Adota-se como critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes o valor de f_1 entre 0 á 15 e o resultado de f_2 entre 50 á 100.

2.8 DOSEAMENTO

Para o doseamento foi utilizado uma amostra de 20 comprimidos os quais foram pesados e pulverizados, transferindo a quantidade de pó equivalente á 0,15g de paracetamol para o balão volumétrico de 200 mL, adicionando 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 100 mL de água deionizada, posteriormente agitou-se mecanicamente por 15 minutos e completou-se o volume com água deionizada . Em sequência, foi realizado homogeneização, filtração e diluição, retirando 10 mL da solução filtrada para 100 mL com água deionizada e então transferindo 10 mL da solução resultante para um balão volumétrico de 100 mL, adicionando 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, completando o volume com água deionizada. Preparou-se uma solução padrão de paracetamol em hidróxido de sódio 0,01 M, na mesma concentração final, para medir as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do

zero. Por fim, calculou-se a quantidade de paracetamol nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Aceita-se que os medicamentos testados apresentem entre 95,0% á 105,0% de fármaco nos comprimidos. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010)

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

Segundo Aulton (2005), um atributo fundamental da qualidade de medicamentos é a uniformidade da dose do fármaco em cada unidade individual dos comprimidos, sendo aceitas pequenas variações entre as unidades, e os limites dessas variações são descritos por meio de valores-padrão nas farmacopéias. A uniformidade de dose para comprimidos pode ser avaliada por meio de dois ensaios: uniformidade de peso e uniformidade de substância ativa. Caso os constituintes ativos compõem a maior parte da massa do comprimido, qualquer variação do peso reflete diretamente em uma variação no teor dos componentes ativos.

Como demonstrado na Tabela 1, nota-se uma diferença expressiva entre o peso médio do Tylenol, Dorsanol e Paracetamol Holanda quando comparados ao Genérico, pois considerando que o medicamento tenha 0,500 g de fármaco, foi utilizado uma pequena quantidade de excipientes na produção dos comprimidos Genérico de paracetamol.

Observa-se também uma maior variação de peso nos comprimidos Genérico e Paracetamol Holanda, através do Desvio Padrão Relativo (DPR), que indica uma produção não uniforme, já que os comprimidos testados pertenciam ao mesmo lote.

Porém, todos os medicamentos testados foram aprovados, pois segundo a Farmacopéia Brasileira e Européia, o peso médio dos comprimidos pode apresentar uma variação máxima de 5,0% e todos ficaram dentro deste limite especificado.

Tabela 1- Variação do peso dos comprimidos de paracetamol 500mg.

Medicamento	Peso médio (g)	Menor peso encontrado (g) / Variação (%)	Maior peso encontrado (g) / Variação (%)	DPR (%)
Tylenol	0,6196	0,6112 / -1,35	0,6280 / 1,35	0, 8289
Brasil				
Dorsanol	0,6183	0,6120 / -1,01	0,6241 / 0,93	0, 5932
Brasil				
Paracetamol	0,5569	0,5421 / -2,65	0,5697 / 2,29	1, 4155
Genérico				
Brasil				
Paracetamol	0,6573	0,6379 / -2,95	0,6720 / 2,23	1, 4347
Holanda				

DPR: Desvio Padrão Relativo

3.2 TESTE DE DUREZA

O grau de dureza do comprimido está intimamente relacionado à resistência do mesmo ao esfacelamento, ao desgaste pelo atrito ou à ruptura sob condições de armazenagem, ao transporte e ao manuseio antes de ser administrado pelo paciente. 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 e se estiver muito macio não irá resistir ao manuseio durante os processos de armazenamento e operações de distribuição. (GENNARO, 2004)

Como demonstrado na Tabela 2, o comprimido fabricado pela indústria farmacêutica holandesa obteve o menor grau de dureza quando comparado aos outros comprimidos, porém houve pequena diferença entre o grau de dureza entre os comprimidos testados, com exceção do Dorsanol que não houve ruptura dos comprimidos quando submetidos ao aparelho específico, o que indica uma forte força de compressão da máquina sobre os comprimidos durante a fabricação dos mesmos.

Tabela 2- Resultados de dureza dos comprimidos de paracetamol 500mg

	Tylenol Brasil	Dorsanol Brasil	Paracetamol Genérico Brasil	Paracetamol Holanda
Dureza:	14,37 Kgf	----	13,77 Kgf	12,07 Kgf

3.3 TESTE DE FRIABILIDADE

De acordo com Aulton (2005), durante o manuseio dos comprimidos, estes são expostos a situações de estresse por colisões ou por fricção de deslizamento entre si ou com outras superfícies sólidas nas quais podem causar a retirada de pequenas lascas e partículas dos comprimidos, resultando em uma constante redução do peso do comprimido e uma mudança no seu aspecto. Portanto, o comprimido deverá resistir ao atrito, a fim de garantir que a quantidade certa de fármaco será administrada pelo paciente e que sua aparência não sofra alterações durante o manuseio.

O teste de friabilidade é realizado para prever a resistência do desgaste e erosão dos comprimidos ao atrito nos processos de empacotamento, manuseio e distribuição,

sendo aceito no máximo 1,0%, segundo a Farmacopéia Européia, e 1,5% segundo a Farmacopéia Brasileira, de perda do comprimido com relação ao seu peso inicial.

Analisando a Tabela 3, nota-se que o comprimido que obteve maior perda no seu peso foi da indústria holandesa, seguido pelo Paracetamol Genérico, Dorsanol e por último o Tylenol, que teve uma perda extremamente pequena quando comparado aos outros comprimidos. Apesar da perda dos comprimidos de Paracetamol Holanda e Genérico serem consideráveis, todos os comprimidos testados foram aprovados no teste, apresentando perda menor que 1,0% do seu peso.

Tabela 3- Resultados de friabilidade dos comprimidos de paracetamol 500mg

	Tylenol Brasil	Dorsanol Brasil	Paracetamol Genérico Brasil	Paracetamol Holanda
Friabilidade:	0,014%	0,147%	0,489%	0,637%

3.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Uma característica importante dos comprimidos é a sua capacidade de desintegração em partículas primárias, pois garante a obtenção de uma grande área superficial efetiva, facilitando assim a dissolução e absorção do fármaco. Porém, o fato de o comprimido desintegrar-se rapidamente, não garante que as partículas primárias liberadas se dissolvem nos fluidos gastrintestinais e que a velocidade e extensão de absorção sejam adequadas. (AULTON, 2005)

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)

Observando a Tabela 4, percebe-se que o Genérico teve a desintegração mais rápida do que os demais comprimidos, seguido pelo Tylenol, Paracetamol Holanda e Dorsanol. Como dito anteriormente, a força de compressão aplicada durante a produção dos comprimidos aumenta o grau de dureza e influencia no tempo de desintegração, o que pode ser visualizado nos comprimidos de Dorsanol, que obteve o maior grau de dureza e tempo mais prolongado na desintegração.

O fato de os comprimidos de paracetamol Genérico terem se desintegrado rapidamente não significa necessariamente que sejam mais efetivos, pois segundo Gennaro (2004), a desintegração é um mau indicador de biodisponibilidade, visto que na realização do teste tem-se uma agitação turbulenta, além de ser comprovado que vários fatores, como solubilidade, tamanho da partícula e estrutura cristalina influenciam na dissolução do fármaco, porém não têm relevância sobre a desintegração.

Segundo a Farmacopéia Européia (2004) e Farmacopéia Brasileira (2010), após o intervalo de 15 e 30 minutos decorridos do teste, respectivamente, todos os comprimidos devem estar desintegrados, portanto todas as marcas testadas foram aprovadas neste teste.

Tabela 4- Tempo de desintegração dos comprimidos de paracetamol 500mg

	Tylenol	Dorsanol	Paracetamol	Paracetamol
	Brasil	Brasil	Genérico Brasil	Holanda
Desintegração	02:22	03:12	00:59	03:00
(minutos)				

3.5 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A dissolução é o processo no qual as partículas do princípio ativo dissolvem-se, ocorrendo a liberação de sua forma farmacêutica inicial, onde as moléculas de superfície são as primeiras a entrarem em solução. (BAPTISTA, 2005)

O teste de dissolução avalia a velocidade e extensão da quantidade de fármaco que se dissolve em um meio de dissolução preconizado pelo compêndio farmacopéico, na presença de excipientes contidos na forma farmacêutica testada, expressando o resultado em porcentagem de fármaco liberado em comparação ao declarado no rótulo do produto. O ensaio de dissolução deve ser conduzido em condições que representem as fisiológicas, a fim de favorecer uma interpretação direta dos resultados *in vitro* com o desempenho *in vivo* do medicamento. (VIÇOSA, 2003)

Como os testes costumam serem conduzidos através de procedimentos-padrão, como volume, velocidade de agitação, meio de dissolução, entre outros, e essas condições não condizem especificamente com as fisiológicas, os resultados correlacionam-se escassamente com a situação *in vivo*. Porém, constata-se que um teste de dissolução *in vitro* bem delineado apresenta maior sensibilidade e caráter discriminatório do que um teste *in vivo*, possibilitando visualizar mudanças no produto antes que a eficiência *in vivo* seja alterada. (AULTON, 2005)

Alguns fatores podem ser citados como influentes sobre a dissolução de medicamentos na forma farmacêutica de comprimidos, como granulação, solubilidade do fármaco, tamanho da partícula, dureza dos comprimidos, presença de alguns excipientes, como desintegrantes, lubrificantes e tensoativos, adição de ácidos ou bases com o objetivo de alterar o pH do meio de dissolução do fármaco ou de reagir com o mesmo, utilização de revestimento e formação de complexos fármaco/excipiente. Um dos fatores mais importantes citados é a adição de excipientes na formulação, pois como

demonstra alguns estudos, os excipientes podem influenciar diretamente na taxa de dissolução, biodisponibilidade e resposta clínica. (SHARGEL & YU, 1999 apud ROSA, 2005, P. 23; GENNARO, 2004).

Analisando a Figura 1, observa-se um perfil de dissolução extremamente semelhante entre o Tylenol e Dorsanol, no qual ambos apresentaram uma rápida dissolução de cerca de 90% nos primeiros 5 minutos do teste, e se mantiveram constantes finalizando em 99% aos 45 minutos. O Paracetamol Genérico iniciou o teste com uma dissolução de aproximadamente 62% na coleta de 5 minutos do teste, com um constante aumento na sua dissolução, finalizando em 102%. Já o paracetamol da Holanda, apresentou a menor taxa de dissolução inicial, com média de 43% na primeira coleta do seu perfil de dissolução, com um aumento gradativo a cada coleta, finalizando com 106%, sendo a maior taxa de dissolução observada entre os comprimidos testados neste trabalho. Durante o teste, foi previsto este início mais lento de dissolução do paracetamol da Holanda, pois foi observado o intumescimento dos comprimidos, com conseqüente demora da liberação de partículas do fármaco para a dissolução, fato causado possivelmente pelos excipientes utilizados na sua formulação.

Apesar dos diferentes perfis de dissolução demonstrado no gráfico, todos os medicamentos foram aprovados no teste, por apresentarem dissolução superior a 80% no tempo de 30 minutos do teste, segundo preconizado pela Farmacopéia Brasileira.

Para os valores f_1 , o erro obtido é zero quando os perfis entre os medicamentos são idênticos e vão aumentando, de forma proporcional, com a diferença entre eles. Já para f_2 , o resultado é 100, quando as curvas são idênticas, e o valor diminui, conforme há aumento da diferença entre os perfis (MOORE & FLANNER, 1996 apud BORTOLUZZI & LAPORTA, 2008, P.27).

Através da Tabela 5, constata-se que o medicamento fabricado na Holanda apresentou um alto erro relativo, representado pelo valor de f_1 , quando comparado ao Tylenol e Dorsanol, porém na comparação ao Genérico, apresentou-se dentro dos valores preconizados pela Legislação N° 31, de 11 de agosto de 2010. Já os valores de f_2 obtidos na comparação das três marcas de paracetamol testadas no presente trabalho, demonstraram não serem semelhantes quanto a sua porcentagem dissolvida em relação aos tempos coletados no teste, ultrapassando os valores permitidos, que eram de 50 á 100.

Os comprimidos de Paracetamol Holanda apresentam perfil de dissolução mais semelhante ao Genérico, como já observado na Figura 1, assim como valores de f_1 e f_2 mais próximo ao permitido pela legislação vigente.

Na Tabela 6, mostra a comparação do Tylenol com os demais medicamentos testados, já que este é o medicamento referência registrado no Brasil. Como pode ser observado, o Tylenol e Dorsanol apresentam o grau de semelhança, representado pelo f_2 , dentro dos limites aceitos pela legislação citada, demonstrando possuir perfis de dissolução *in vitro* semelhantes, além de haver pequeno grau de diferença, observado através do valor de f_1 , também dentro dos limites especificados. No entanto, quando comparado ao Genérico, nota-se um grau de diferença maior, porém dentro do valor especificado pela legislação, contudo o valor de f_2 não está dentro do limite padronizado, representando um perfil de dissolução *in vitro* diferente do Tylenol.

Tabela 5 - Valores de $f1$ e $f2$ dos comprimidos de Paracetamol Holanda

	Paracetamol Holanda X Tylenol Brasil	Paracetamol Holanda X Dorsanol Brasil	Paracetamol Holanda X Paracetamol Genérico Brasil
$f1$	25,61 %	24,43 %	14,46 %
$f2$	31,03 %	32,38 %	44,65 %

Tabela 6 - Valores $f1$ e $f2$ de Tylenol Brasil

	Tylenol Brasil X Dorsanol Brasil	Tylenol Brasil X Paracetamol Genérico Brasil	Tylenol Brasil X Paracetamol Holanda
$f1$	1,95 %	9,47 %	25,61 %
$f2$	80,74 %	44,17 %	31,03 %

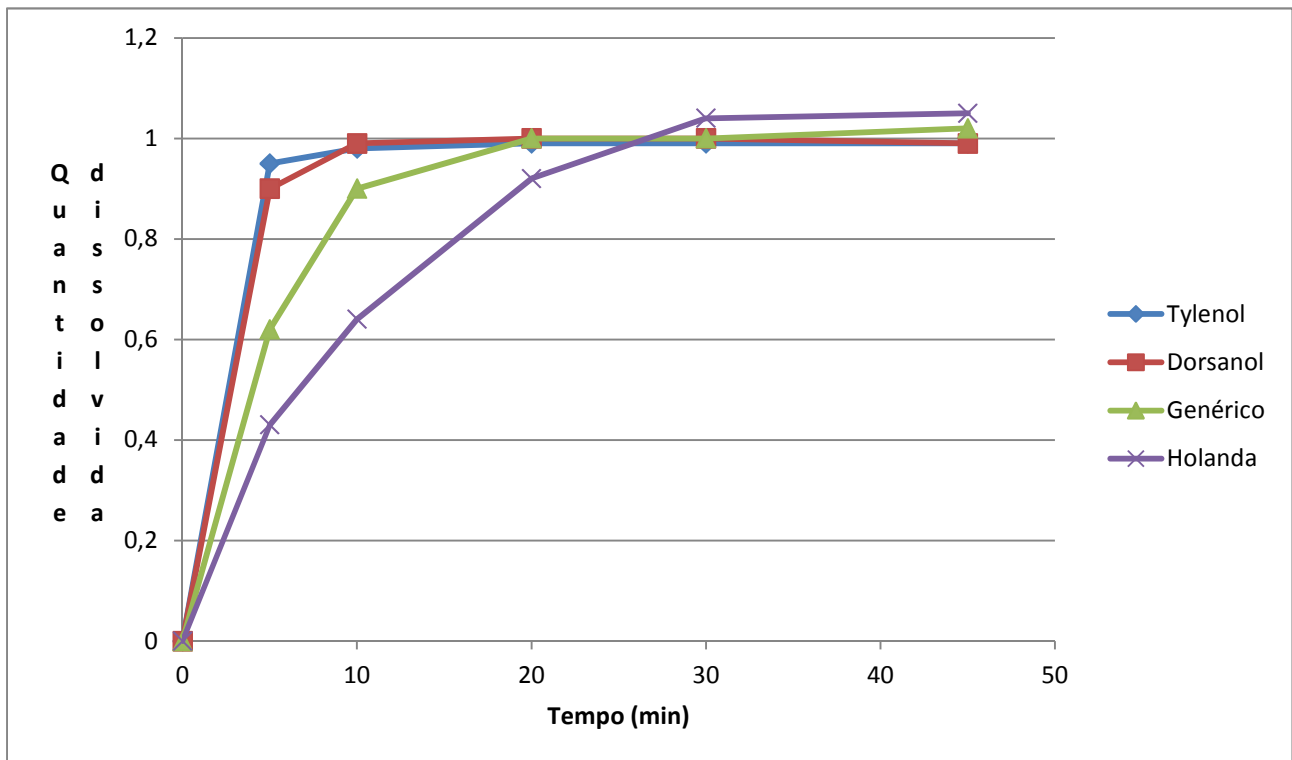


Figura 1 - Representação gráfica dos perfis de dissolução do medicamento da Holanda e das três marcas industrializadas no Brasil contendo paracetamol 500 mg.

3.6 DOSEAMENTO

Através do doseamento se pode prever a concentração média do fármaco presente nos comprimidos, podendo variar de 95,0 á 105,0% como preconizado na Farmacopéia Brasileira (2010) .

Conforme observado na Tabela 7, o Tylenol, Dorsanol e Genérico estão dentro dos valores preconizados pela Farmacopéia analisada, porém os comprimidos fabricados pela indústria holandesa ultrapassaram o valor permitido.

Tabela 7- Resultados do doseamento dos comprimidos de paracetamol 500mg

	Tylenol Brasil	Dorsanol Brasil	Paracetamol Genérico Brasil	Paracetamol Holanda
Porcentagem	99,33%	98,14%	100,59%	106,30%

3.7 EXCIPIENTES

Um importante influente da biodisponibilidade de formulações são os excipientes utilizados para a fabricação dos comprimidos. Visto a sua possibilidade de influenciar, de forma direta, na atividade farmacológica dos ativos, eles deixaram de serem conhecidos como substâncias inertes para sua nova denominação, como substâncias desprovidas de atividade farmacológica. Os adjuvantes, como também são nomeados, podem desempenhar variadas funções farmacêuticas, onde permitem solubilizar, suspender, espessar, conservar, emulsionar, modificar a dissolução, favorecer a compressibilidade e corrigir características organolépticas do fármaco. (VIÇOSA, 2003; AULTON, 2005)

Através de estudos, foi comprovado que o grau de dissolução de um fármaco puro é alterado de forma significativa quando adicionados adjuvantes durante o processo de fabricação dos comprimidos. Os adjuvantes são classificados segundo a função que os mesmos exercem na formulação, tais como diluentes, corantes, aglomerante, lubrificantes, ligantes, adsorventes, entre outros. Com base nisto, afirma-se que o sucesso de um medicamento não depende somente das características do fármaco e do processo de produção, como também da qualidade dos excipientes utilizados na sua formulação. (GENNARO, 2004; PIFFERI, SANTORO & PEDRANI, 1999 apud BAPTISTA, 2005, P. 37)

Como pode ser observado na Tabela 8, na produção dos comprimidos do Dorsanol e Genérico são utilizados vários excipientes repetidos, porém como visto anteriormente, eles apresentam valores de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e perfil de dissolução bem distintos, fato que pode ser explicado pela diferença na concentração de uso dos excipientes, pois através do peso médio dos comprimidos do Genérico, nota-se a utilização de excipientes em pequenas

concentrações, ou também pelos métodos de fabricação de cada indústria farmacêutica, como força de compressão, granulação, entre outros.

O Paracetamol Holanda utiliza poucos adjuvantes, porém entre eles contém a Croscarmelose Sódica, um superdesintegrante que ao contato com a água incha, permitindo a penetração rápida do líquido, favorecendo assim a separação das partículas do produto, tendo a redução do tempo de desintegração. Porém sua eficiência é dependente dos processos de fabricação e características físico-químicas da formulação dos comprimidos, assim como a taxa, força e extensão do intumescimento têm um papel importante no desempenho do mesmo. (FERRERO et al, 1997 apud VIÇOSA, 2003, P. 15 ; YEN et al., 1997 apud VIÇOSA, 2003, P. 15)

O momento em que é adicionado a Croscarmelose Sódica também é um fator importante, pois quando a mesma é adicionada intragranularmente, os comprimidos se dissolvem mais lentamente comparado aos comprimidos no qual contém a mesma concentração total de desintegrantes, porém a sua utilização extragranular apresenta os melhores resultados quanto ao perfil de dissolução. (VIÇOSA, 2003)

Apesar do Paracetamol Holanda ter um superdesintegrante na sua formulação, este apresentou desintegração em um maior período de tempo e perfil de dissolução mais lento do que o Tylenol. Porém, o Tylenol apresenta Hipromelose E-5 e E-15 em sua composição, no qual tem a função de potencializar a dissolução do fármaco, onde nota-se o efeito desse adjuvante, já que foi o medicamento testado que apresentou perfil de dissolução mais rápido, e a utilização de 3 adjuvantes com ação desintegrante, o que auxiliou na desintegração, pois foi o segundo medicamento a desintegrar em um menor período de tempo, ficando atrás apenas do Genérico, que deve ter sido desintegrado rapidamente devido á alta porosidade observada nos comprimidos do mesmo.

Segundo Jackson, Young & Pant (2000 apud Viçosa, 2003), pode-se afirmar que a influência dos excipientes em uma formulação farmacêutica é decisiva para sua efetividade farmacológica. Foi comprovado que medicamentos, geralmente idênticos, nas formas farmacêuticas de comprimido, produzidos por diferentes indústrias farmacêuticas, apontam diferenças significativas nas taxas de dissolução de seus fármacos, onde a má formulação de comprimidos pode causar uma redução da biodisponibilidade e alteração na resposta clínica. (GENNARO, 2004)

Tabela 8 – Excipientes presentes nos comprimidos de paracetamol 500 mg

Tylenol Brasil	Dorsanol Brasil	Paracetamol Genérico Brasil	Paracetamol Holanda
Amido	Copovidona	Dióxido de sílicio coloidal	Amido de Milho
Amido pré- gelatinizado	Celulose Microcristalina	Povidona	Gelatina
Amido glicolato de sódio	Povidona	Amido	Croscarmelose Sódica
Celulose Microfina	Amido	Amido glicolato de sódio	Estearato de Magnésio
Estearato de Magnésio	Amido glicolato de sódio	Amido pré- gelatinizado	
Hipromelose E-5	Amido pré- gelatinizado	Ácido Esteárico	
Hipromelose E-15	Ácido Esteárico		

Macrogol 8000	Propilparabeno e
	Etilparabeno

4 CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados, conclui-se que o paracetamol industrializado na Holanda, testado no presente trabalho, não pode ser considerado equivalente farmacêutico do Tylenol, Dorsanol e Genérico analisados, por apresentar valor acima do permitido no teste de doseamento, indicando ter uma concentração maior de fármaco do que o preconizado pela Farmacopéia 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 á 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 Farmacopéias Brasileira e Européia no qual foram submetidos, podendo ser considerados equivalentes farmacêuticos, com exceção dos comprimidos de Dorsanol, que não se romperam ao serem submetidos no teste de dureza, porém, segundo os compêndios farmacopéicos, este seria um teste informativo. Isto demonstra qualidade de produção dos medicamentos fabricados no Brasil, pois mesmo com tantas marcas disponíveis no mercado, produzidos por diferentes indústrias, em diversos preços não fez com que diminuísse a qualidade de produção dos mesmos, garantindo assim sua eficácia e segurança.

Os medicamentos produzidos no Brasil ainda apresentaram perfis de dissolução *in vitro* mais semelhantes entre si do que quando comparados com o Holandês. Constata-se, através dos resultados obtidos no perfil de dissolução *in vitro* e método modelo independente, que o Tylenol e Dorsanol possuem atividade muito semelhante quanto á sua dissolução, sendo os únicos a apresentarem valores de f_1 e f_2 dentro dos limites especificados pela Legislação N° 31, de 11 de agosto de 2010.

Apesar dos dados apresentados, não se pode afirmar qual medicamento seria o melhor, pois para ser eficaz não precisa necessariamente ter uma rápida dissolução, podendo assim apresentar uma dissolução mais lenta, porém duradoura e constante, fazendo com que o fármaco permaneça por um maior período de tempo no organismo desempenhando sua atividade farmacológica. Porém, através dos resultados, constata-se que o Tylenol apresentou uma qualidade de produção superior aos demais, por obter uma menor porcentagem de perda do peso na friabilidade, um grau de dureza considerado bom, rápida desintegração, perfil de dissolução mais rápido observado e doseamento dentro dos valores preconizados.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. **Resolução n° 31, de 11 de Agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em: <http://www.icflab.com.br/site/arquivos/downloads/equivalencia/resolucao_rdc_n_31_d_e_11_de_agosto_de_2010.pdf>. Acesso em: 25 maio 2013.

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

BAPTISTA, Edilene B. **Estudo da Correlação in vivo/in vitro empregando comprimidos de glibenclamida não bioequivalentes**. 2005. 141f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://teses2.ufrj.br/59/teses/647309.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2013.

BUZZI, Vivia et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Arquivos De Ciências Da Saúde Da Unipar**, Umuarama, v. 10, n.3 , p.119-122, 2006. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/saude/article/viewFile/2267/1865>>. Acesso em: 15 out. 2012.

CAMARGO, Cleusa de Fátima Alves; SÁ, Vanessa Barros; NOGUEIRA, Luciano Gonçalves. Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade – GO. **Faculdade União de Goyazes**, 2011. Disponível em: <http://fug.edu.br/2010/pdf/tcc/f_estudo_comparativo_dipirona_gotas.pdf>. Acesso em: 22 out. 2012.

EUROPEAN Pharmacopeia. 5. Ed., 2004. Disponível em: <<http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/index.html>>. Acesso em: 20. set. 2012

FARMACOPÉIA Brasileira, 5 .Ed., Brasília: Fiocruz, 2010. 546 p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm> . Acesso em: 20. set. 2012

VIÇOSA, Alessandra Lifsitch. **Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta:** enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. 2003. 129 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://teses2.ufrj.br/59/teses/631026.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2013.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia clínica:** fundamentos da terapêutica racional. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1261 p.

GENNARO, Alfonso R.. **Remington:** A ciência e a prática da farmácia. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2133 p.

JACKSON, K., YOUNG, D., PANT, S. Drug – excipient interaction and their affect on absorption, *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 3(10), outubro, 336 – 345, 2000. apud VIÇOSA, Alessandra Lifsitch. **Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta:** enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. 2003. 129 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://teses2.ufrj.br/59/teses/631026.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2013.

KATZUNG, Bertram G.. **Farmacologia básica e clínica.** 10. ed. Porto Alegre: Amgh, 2010. 1003 p.

KOHLER, L.F. et al. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista Brasileira Farmácia**, v. 90, n. 4, p. 309-315, 2009.

KOROLKOVAS, A. **Dicionários Terapêutico Guanabara**. 16. ed 2009/2010, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

MOORE J. W.; FLANNER, H. H., 1996 *apud* BORTOLUZI, Patrícia; LAPORTA, Luciane Varini. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disc. Scientia**, Santa Maria, v. 8, n1, p.21-28, 2008.

PAGE, Clive P. et al. **Farmacologia integrada**. São Paulo: Manole Ltda, 1999. 556 p.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco*, V.54, p. 1-14, 1999. *apud* BAPTISTA, Edilene B. **Estudo da Correlação in vivo/in vitro empregando comprimidos de glibenclamida não bioequivalentes**. 2005. 141f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://teses2.ufrj.br/59/teses/647309.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2013.

RODRIGUES, Patrik Oening et al. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. **Infarma**, v. 18, n. 3/4, p. 16-21, 2006. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/15/inf16a21.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2012.

SARGEL, L. & YU, A. B. C. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 4. ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1999 *apud* ROSA, Tatiana Cupello Colonesi da. **Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos**. 2005. 81 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://teses2.ufrj.br/59/teses/648179.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2013.

STORPIRTIS, Silvia et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, n. 1, p.1-16, 1999. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&nextAction=lnk&base=LILACS&exprSearch=263392&indexSearch=ID&lang=p>>. Acesso em: 15 out. 2012

VIÇOSA, Alessandra Lifitch. **Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta**: enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. 2003. 129 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://teses2.ufrj.br/59/teses/631026.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2013

YEN, S.Y., et al., Investigation of dissolution enhancement of Nifedipine by deposition on superdisintegrants, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23 (3), 313 – 317, 1997 *apud* VIÇOSA, Alessandra Lifitch. **Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta**: enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. 2003. 129 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -

Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://teses2.ufrj.br/59/teses/631026.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2013.