



# Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol

Thiele Faccim de Brum<sup>1</sup>; Luciane Varini Laporta<sup>2\*</sup>; Flávio da Rosa Pons Júnior<sup>1</sup>; Camila Adolfo Gonçalves<sup>1</sup>; Marcos Roberto dos Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Curso de Farmácia do Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), Santa Maria, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos – EQFAR – 30 do Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), Santa Maria, RS, Brasil.

## RESUMO

**Este trabalho teve como objetivo principal comparar, através do estudo de equivalência farmacêutica e do perfil de dissolução *in vitro*, oito medicamentos genéricos contendo paracetamol 750 mg, comercializados na região central do Rio Grande do Sul. As análises foram realizadas em conformidade com a monografia do paracetamol comprimidos, descrita na Farmacopeia Brasileira (2010). Os genéricos A, B, D, E, F, G e H são equivalentes farmacêuticos do medicamento referência, pois foram aprovados em todos os testes a que foram submetidos. O Genérico C, no entanto, foi reprovado no doseamento. Quando avaliados em relação ao perfil de dissolução, pelos critérios descritos na RDC 31/2010, somente o genérico E não possui o mesmo perfil de dissolução que o medicamento referência, porém quando comparados pela eficiência de dissolução (ED) podemos verificar que somente os Genéricos G, H, F e A possuem a mesma ED que o medicamento referência. *Palavras-chave:* Paracetamol. Medicamentos genéricos. Controle de qualidade. Perfil de dissolução *in vitro*.**

## INTRODUÇÃO

Sintetizado pela Johns Hopkins University, em 1877, o paracetamol, também chamado de acetaminofeno ou *N*-acetil-*p*-aminofenol, é o analgésico e antitérmico mais utilizado nos dias atuais, estando desde 1977 na lista de medicamentos essenciais (Goodman et al., 2003; Korolkovas & Burckalter, 1988). Seu principal uso é no tratamento de dores tanto leves quanto moderadas, quando não há necessidade de efeito anti-inflamatório. Devido a sua elevada segurança, tolerabilidade e escassa interação com outros medicamentos, admite-se que seja a

melhor alternativa na terapêutica infantil (Katzung, 2003; Korolkovas & Burckalter, 1988; Clissold, 1986).

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (Shargel & Yu, 1999; WHO, 1999).

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 a comprovação de sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade), em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (Brasil, 2003).

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas de administração oral, a exemplo dos comprimidos, depende da capacidade desses de se libertarem da formulação e solubilizar em condições fisiológicas, bem como da sua permeabilidade ao longo do trato gastrointestinal. A capacidade de um fármaco estar disponível para ser absorvido, é avaliada através de estudos de dissolução, que permite inferir sobre o perfil de liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica de origem através da análise em tempos pré-determinados (Rodrigues et al., 2006).

Nas formas farmacêuticas sólidas, a dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes do próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas. Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e a bioequivalência (Gibaldi, 1991; Arancibia, 1991; Banker et al., 2001).

Existem vários métodos propostos na literatura para a realização da comparação de perfis de dissolução, divididos em modelos dependentes e independentes (Yuksel et al., 2000; Costa & Lobo, 2001). Acredita-se que entre todos os métodos possíveis os fatores de semelhança

*Autor correspondente:* Luciane Varini Laporta - Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos - EQFAR-30 do Centro Universitário Franciscano (UNIFRA) - Santa Maria - RS - Brasil - Rua dos Andradas, 1614 - Prédio 3 - Sala S011 - CEP:97010-032 - Santa Maria - RS - tel: 55 3220-1226/fax 3220-1201 - e-mail: luciane.laporta@terra.com.br

( $f_1$ ), e o fator de diferença ( $f_2$ ), são os mais utilizados devido a facilidade de aplicação e interpretação, o que leva vários órgãos regulatórios, como FDA e ANVISA a adotá-los, especialmente  $f_2$ , como indicativo da semelhança entre perfis de dissolução.

O fator de diferença ( $f_1$ ) calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados em tempos de coletas iguais e corresponde a uma medida de erro relativo entre os mesmos, e o de semelhança ( $f_2$ ), que é uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis. Para  $f_1$ , o erro é zero quando os perfis entre os medicamentos são idênticos e aumenta, proporcionalmente, com a diferença entre eles. Para  $f_2$ , o resultado é 100, quando as curvas são idênticas e diminui, podendo chegar à zero, conforme aumenta a diferença entre os perfis (Yuksel et al., 2000; Costa & Lobo, 2001).

A partir de agosto de 2010, a ANVISA começou a adotar apenas o fator de semelhança ( $f_2$ ), sendo assim, o critério para que os dois perfis sejam considerados semelhantes, é que o valor do  $f_2$  esteja entre 50 e 100. Para aplicar  $f_2$ , as seguintes condições devem ser observadas: (a) Avaliar 12 unidades de cada produto; (b) Empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta; (c) Incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos; (d) Para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%. Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 30 minutos, o fator  $f_2$  perde seu poder discriminativo, não sendo necessário calculá-lo (Brasil, 2010).

A eficiência de dissolução (ED) é outro parâmetro utilizado para fazer a comparação entre formulações, citada pela primeira vez por Khan e Rhodes (Khan, 1972). Aquela pode ser definida como a área sob a curva de dissolução, em um determinado tempo (t), expressa como a porcentagem da área do retângulo que corresponde a 100% de dissolução, no mesmo período de tempo. A ED apresenta algumas vantagens, tais como a plotagem dos dados em um único gráfico, permitindo que se faça uma rápida comparação entre um grande número de formulações e a correlação dos dados *in vivo* da absorção (Khan, 1975).

Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução de medicamentos genéricos e similares, comercializados no mercado nacional e internacional, têm demonstrado diferenças significativas entre as preparações, alertando para a falta da intercambialidade. Operto et al. (2008) avaliaram 10 marcas comerciais de comprimidos de paracetamol, produzidos na Argentina e observaram uma notável diferença nos perfis de dissolução, embora todas as amostras cumprissem com os requisitos farmacopeicos. Rodrigues et al., (2006) estudaram três formulações contendo cloridrato de propranolol 40 mg e observaram que somente uma delas era potencialmente intercambiável com o medicamento referência. Bortoluzi & Laporta (2008) avaliaram quatro formulações de cimetidina e concluíram que três eram equivalentes farmacêuticos e possuíam perfis de dissolução similar ao medicamento referência.

Atualmente vivemos em um mercado competitivo de medicamentos, que dispõem de uma diversidade de marcas existentes no comércio brasileiro de medicamentos genéricos, o qual beneficia a sociedade

devido à possibilidade de escolha e da redução dos custos do produto que, conseqüentemente, tornam menos dispendiosos os tratamentos para a população. Reforça, sobretudo, a responsabilidade das indústrias farmacêuticas e os demais setores que produzem medicamentos sob a qualidade desses produtos comercializados, assegurando a adequabilidade dos mesmos com relação aos fins para os quais tenham sido produzidos, bem como garantir que esses sejam eficazes, tanto na qualidade quanto na segurança. Portanto, não é mais admissível que novas formulações sejam incorporadas no mercado, sem que se verifique se o princípio ativo veiculado pelo sistema seja adequadamente liberado e controlado (Moretto & Shib, 2000).

Sendo assim, devido à facilidade de ocorrer problemas de bioequivalência nessa forma farmacêutica, o grande número de medicamentos genéricos contendo paracetamol no mercado brasileiro e a necessidade de se assegurar a qualidade desses medicamentos, este trabalho teve como objetivo realizar os testes de controle de qualidade e perfil de dissolução, em oito produtos genéricos, comparando os resultados obtidos com o medicamento de referência.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Reagentes

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

### Equipamentos

Aparelho de dureza, espessura e diâmetro, PHARMA TEST, modelo PTB 3115 (Alemanha); aparelho de friabilidade, PHARMA TEST, modelo PTF 10E (Alemanha); aparelho de desintegração, PHARMA TEST, modelo PTZ (Alemanha); aparelho de dissolução, PHARMA TEST, modelo PTWS-3E (Alemanha); aparelho de ponto de fusão, ELECTROTHERMAL (Reino Unido); espectrofotômetro, SHIMADZU – UV 1650 PC; espectrofotômetro infravermelho com transformada de FOURIER, PERKIN ELMER, modelo spectrum one (Japão); balança analítica, BOSCH, modelo SAE 200 (Alemanha); Cromatógrafo a líquido SHIMADZU, equipado com bomba modelo LC-10AD, detector com comprimento de onda variável UV/Vis modelo SPD-10Avp, controlador SLC-10Avp, integrador automático computadorizado com software Class VP® e injetor automático SIL-10-Avp, forno para coluna CTO 10 Asp Shimadzu (Japão).

### Substância química de referência (SQR)

Paracetamol 400 mg – Lote 2009, produzido pela Farmacopeia Brasileira e *p*-aminofenol 100 mg – Lote F0F099, produzido pela Farmacopeia Americana.

### Amostras

Analisaram-se oito marcas comerciais de comprimidos genéricos contendo paracetamol 750 mg, classificadas neste trabalho como: genérico A (medicamento sem revestimento – Lote: 130308), genérico B (medicamento sem revestimento – Lote: 0900085), genérico C (medicamento sem revestimento – Lote: 0970063), genérico D (medicamento com revestimento – Lote: 07120647), genérico E (medicamento com revestimento – Lote: 114849), genérico F (medicamento com revestimento – Lote: 177183VC910), genérico G (medicamento com revestimento – Lote: 09C169) e genérico H (medicamento sem revestimento – Lote: MH1795), comercializados na região central do Rio Grande do Sul. Para comparação dos resultados foi utilizado o medicamento referência R (medicamento sem revestimento – Lote: MCL013).

### Estudos de equivalência farmacêutica

As análises de controle de qualidade foram realizadas conforme a monografia do paracetamol comprimidos, descrita na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010).

### Identificação

As amostras foram identificadas através de espectrofotometria de absorção no infravermelho, reação de cor e ponto de fusão (Farmacopeia Brasileira, 2010).

### Ensaio de pureza

#### Limite de *p*-aminofenol

Para a determinação do limite de *p*-aminofenol utilizou-se cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (10 m), fase móvel composta de água-metanol-ácido fórmico (85:15:0,4) em butanossulfonato de sódio a 0,16% (p/v) e fluxo da fase móvel de 2 mL/minuto. As amostras e a SQR de *p*-aminofenol foram preparadas na concentração de 100 µg/mL. Para a solução amostra pesaram-se e pulverizaram-se 20 comprimidos e transferiu-se quantidade do pó equivalente a 1 g de paracetamol para balão volumétrico de 100 mL, adicionaram-se 15 mL de metanol. Completou-se o volume com água, homogeneizou-se e filtrou-se. Para a solução padrão, pesou-se, exatamente, 10 mg de *p*-aminofenol SQR e procedeu-se o preparo da mesma forma que a solução amostra. Injetou-se, separadamente, 20 µL, da solução amostra e solução de SQR, registraram-se os cromatogramas e mediram-se as áreas dos picos.

### Substâncias relacionadas

As substâncias relacionadas foram avaliadas por cromatografia em camada delgada, utilizando-se sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de clorofórmio-acetona-tolueno (65:25:10) como fase móvel.

### Determinação de peso

A determinação da variação do peso foi realizada de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira

(2010), através da pesagem individual de 20 comprimidos, seguida da determinação da variação percentual do peso dos comprimidos, em relação à média.

### Teste de desintegração

O teste foi realizado com seis comprimidos, segundo os critérios descritos na Farmacopeia Brasileira (2010), utilizando água em temperatura de  $37 \pm 1$  °C, como líquido de imersão.

### Teste de friabilidade

Para o teste de friabilidade, 20 comprimidos foram inicialmente pesados e submetidos à ação do aparelho por 4 minutos, a uma velocidade de 25 rpm. Após o teste, os comprimidos íntegros e livres de poeira, foram novamente pesados. A porcentagem de friabilidade foi calculada conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010).

### Teste de dureza

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

### Doseamento

Pesaram-se e pulverizam-se 20 comprimidos. Utilizou-se a quantidade do pó equivalente a 0,15 g de paracetamol para balão volumétrico de 200 mL, adicionou-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, 100 mL de água, agitou-se mecanicamente por 15 minutos e completou-se o volume com água. Homogeneizou-se, filtrou-se e diluiu-se 10 mL do filtrado para 100 mL com água. Transferiu-se 10 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completou-se o volume com água. Para a quantificação do produto, construiu-se curva analítica na faixa de concentração de 6 µg/mL a 14 µg/mL utilizando-se paracetamol SQR. Mediram-se as absorbâncias das soluções em cubetas de quartzo de 1 cm, no comprimento de onda de 257 nm, empregando-se hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero.

### Uniformidade de doses unitárias

O teste de uniformidade de doses unitárias foi realizado em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (2010), seguindo o método de variação de peso, já que o revestimento presente nas amostras D, E, F e G, era do tipo filme. Para avaliação dos resultados, calculou-se o valor de aceitação (VA) de acordo com as equações descritas na Figura 1.

Se $98,5\% < \text{Média dos conteúdos individuais (X)} < 101,5\%$	$VA = 2,4 \times DP$
Se a média dos conteúdos individuais $(X) < 98,5\%$	$VA = 98,5 - X + 2,4 \times DP$
Se a média dos conteúdos individuais $(X) > 101,5\%$	$VA = X - 101,5 + 2,4 \times DP$

Figura 1. Equações utilizadas no cálculo do Valor de aceitação (VA).

### Teste de dissolução

O teste de dissolução utilizou as seguintes condições: meio (900 mL de tampão fosfato pH 5,8), temperatura ( $37 \pm 0,5$  °C), aparelhagem (cesta; 50 rpm) e tempo (30 minutos). Decorridos 30 minutos, retirou-se 10 mL do meio de dissolução, filtrou-se e diluiu-se, com tampão fosfato pH 5,8 até a concentração de 8,33 µg/mL. Para a quantificação do produto, construiu-se curva analítica na faixa de concentração de 4 µg/mL a 12 µg/mL utilizando-se paracetamol SQR. Mediram-se as absorvâncias das soluções em cubetas de quartzo de 1 cm, no comprimento de onda de 243 nm, empregando-se tampão fosfato pH 5,8 para o ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de paracetamol presente nos comprimidos, através da equação da reta, obtida da curva analítica (Farmacopeia Brasileira, 2010).

### Perfil de dissolução

Para a realização dos perfis de dissolução utilizou-se o mesmo método do teste de dissolução seguindo os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira (2010), conforme demonstrado na Figura 2. Alíquotas do meio de dissolução foram coletadas nos tempos pré-estabelecidos e o volume retirado foi repostado, empregando-se o mesmo meio, na mesma temperatura. Calculou-se a quantidade de paracetamol dissolvida no meio, através da equação da reta, obtida da curva analítica, descrita no teste de dissolução.

Nos cálculos da porcentagem dissolvida, levou-se em consideração o teor do fármaco, as concentrações nas alíquotas retiradas e corrigidas devido a reposições de meio em cada tempo.

Meio de dissolução	tampão fosfato pH 5,8
Volume do meio de dissolução	900 mL
Aparelhagem	Cestas
Rotações	50 rpm
Tempos de coleta	5, 10, 15, 20, 30 e 40 minutos

Figura 2. Parâmetros preconizados para a realização do perfil de dissolução em comprimidos de paracetamol.

### Comparação dos perfis de dissolução

Os perfis de dissolução obtidos foram avaliados conforme os parâmetros descritos na RDC 31 de 2010 e através da análise da eficiência de dissolução (ED), que foi calculada a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo (perfil de dissolução), obtendo-se a área sob a curva (AUC) e a área total do gráfico. A ED é calculada pela razão entre estes dois parâmetros e expressa em porcentagem, conforme demonstrado na equação 3. Os valores de eficiência de dissolução foram comparados por ANOVA, para avaliar se existe diferença significativa entre os resultados obtidos e, logo após, o teste de Tukey, para determinar quais formulações são semelhantes e quais são estatisticamente diferentes.

$$ED\% = \frac{\text{área sob a curva}}{\text{retângulo } y^{100}} \times 100 \quad (3)$$

### Avaliação estatística dos perfis de dissolução

Para a análise estatística dos resultados utilizou-se os seguintes programas estatísticos: Excel 2007; Graphpad InStat (versão 3.00) e Graphpad Prism (versão 4.00).

## RESULTADOS

### Estudos de equivalência farmacêutica

#### Identificação

Os medicamentos analisados cumpriram com os três testes de identificação a que foram submetidos.

#### Ensaio de pureza

##### Limite de p-Aminofenol

O paracetamol é obtido pela acetilação do p-aminofenol com ácido acético glacial e anidrido acético. Sua presença é permitida na amostra, até o limite máximo de 0,001%, e estando acima desse limite, indica alto grau de impureza, estando imprópria para a produção de medicamentos. Todas as amostras analisadas foram aprovadas no teste, apresentando um teor de p-aminofenol abaixo do limite máximo permitido, sendo que o produto B foi o que apresentou o valor mais alto (0,0005%) e o produto R o valor mais baixo (0,00027%).

#### Substâncias relacionadas

Todas as amostras foram aprovadas, pois cumpriram com as especificações do teste, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2010).

#### Determinação de peso em formas farmacêuticas

Os valores obtidos na determinação de peso, dos comprimidos de paracetamol 750 mg, estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Determinação da variação de peso dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Produtos	Peso Médio (g) (+ Limite de variação)	Maior peso encontrado (g)	Menor peso encontrado (g) (%)	DPR
R	0,8281 (+0,8695 e 0,7867)	0,8469	0,8171	0,997
A	0,8401 (+0,8821 e 0,7981)	0,8564	0,8203	1,070
B	0,8756 (+0,9194 e 0,8318)	0,8887	0,8637	0,769
C	0,8416 (+0,8837 e 0,7995)	0,8544	0,8330	0,604
D	0,8684 (+0,9118 e 0,8249)	0,8737	0,8633	0,465
E	0,8427 (+0,8848 e 0,8006)	0,8666	0,8255	1,116
F	0,8348 (+0,8765 e 0,7930)	0,8535	0,8227	0,877
G	0,8082 (+0,8487 e 0,7678)	0,8391	0,7774	1,816
H	0,8400 (+0,8820 e 0,7980)	0,8497	0,8290	0,628

*Teste de dureza*

Na Tabela 2, estão descritos os valores mínimos e máximos encontrados para o teste de dureza.

*Teste de friabilidade*

Os valores obtidos no teste de friabilidade estão descritos na Tabela 2.

*Teste de desintegração*

Os valores obtidos no teste de desintegração estão descritos na Tabela 2.

*Doseamento*

Os resultados obtidos no doseamento dos comprimidos de paracetamol 750 mg e o desvio padrão relativo, referente a esse ensaio, encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados obtidos nos testes de dureza, friabilidade, desintegração e doseamento dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Produtos	Dureza (N)		Friabilidade (%)	Desintegração (min.)	Doseamento (%) Média - (DPR)
	Min.	Máx.			
R	344,6	345,9	0,02	4	98,21 – (0,29)
A	189,6	251,5	0,19	1	100,54 – (0,38)
B	297,3	322,3	0,01	2	100,44 – (0,96)
C	345,3	343,8	0,02	3	94,05 – (0,46)
D	-	-	-	6	97,42 – (0,91)
E	-	-	-	5	98,87 – (0,32)
F	-	-	-	1	102,84 – (0,29)
G	-	-	-	2	100,51 – (0,32)
H	344,9	345,3	0,39	2	97,29 – (0,36)

*Uniformidade de doses unitárias*

Na Tabela 3, estão descritos os valores mínimos e máximos encontrados no teste de uniformidade de doses unitárias, bem como o desvio padrão e o valor de aceitação obtido na análise de cada produto.

Tabela 3. Resultados do teste de uniformidade de doses unitárias dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Amostras	Maior teor encontrado (%)	Menor teor encontrado (%)	Média do Teor (%)	DP	VA
R	100,59	97,55	98,99	0,98	2,35
A	100,33	97,85	98,87	0,77	1,85
B	101,32	98,96	100,44	0,77	1,85
C	95,26	93,90	94,64	0,39	4,77
D	104,83	90,84	96,48	4,77	13,65
E	102,37	89,51	97,70	3,27	8,65
F	108,43	91,79	102,27	4,34	11,19
G	114,28	92,35	101,97	5,15	12,36
H	99,00	96,00	97,29	1,02	3,66

*Teste de dissolução*

Estão descritos na Tabela 4, os valores encontrados no teste de dissolução dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Tabela 4. Resultados obtidos no teste de dissolução dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Amostras	Maior teor dissolvido (%)	Menor teor dissolvido (%)	% média dissolvida	DPR
R	95,17	89,03	91,85	2,41
A	104,65	95,17	99,38	3,47
B	100,19	90,15	95,82	3,49
C	104,84	99,45	102,11	2,21
D	106,33	102,42	104,06	1,37
E	91,26	87,17	88,01	1,96
F	101,31	95,54	97,80	2,20
G	100,19	94,43	95,82	4,62
H	100,00	90,15	94,77	4,79

*Estudo comparativo dos perfis de dissolução*

Os resultados médios referentes ao perfil de dissolução do medicamento referência e dos oito genéricos de paracetamol 750 mg, encontram-se descritos nas Tabelas de 5 a 7 e representados graficamente na Figura 3.

Tabela 5. Resultados médios obtidos no estudo do perfil de dissolução do medicamento referência e dos genéricos A e B contendo paracetamol 750 mg.

Tempo (min)	R		A		B	
	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)
5	53,60	16,88	89,92	3,63	92,68	4,57
10	90,73	3,09	99,75	3,43	95,91	3,32
15	91,94	2,29	97,86	2,24	105,40	5,27
20	100,19	2,34	96,90	2,82	105,74	3,14
30	101,58	4,34	99,48	3,31	105,49	2,36
40	104,13	6,57	97,58	2,31	102,64	3,71

Cada valor da tabela representa a média de 12 determinações.

Tabela 6. Resultados médios obtidos no estudo do perfil de dissolução dos genéricos C, D e E contendo paracetamol 750 mg.

Tempo (min)	C		D		E	
	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)
5	93,36	4,43	82,66	2,63	59,80	19,81
10	98,17	1,65	100,03	2,70	74,72	9,47
15	99,35	2,83	103,57	3,11	83,78	3,82
20	102,11	5,93	101,55	3,67	84,96	3,56
30	102,21	2,11	104,16	1,31	88,09	1,87
40	102,24	2,76	99,01	2,70	87,84	3,13

Cada valor da tabela representa a média de 12 determinações.

Tabela 7. Resultados médios obtidos no estudo do perfil de dissolução dos genéricos F, G e H contendo paracetamol 750 mg.

Tempo (min)	F		G		H	
	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)
5	66,56	4,52	71,46	8,40	69,79	6,40
10	88,28	4,41	85,14	3,75	87,01	3,37
15	96,50	2,03	89,05	5,88	94,85	4,56
20	97,80	2,71	90,70	3,93	95,54	1,62
30	97,89	2,09	95,91	4,40	100,96	3,33
40	98,27	2,08	97,77	1,54	100,50	6,94

Cada valor da tabela representa a média de 12 determinações.

Os valores médios, encontrados no estudo da eficiência de dissolução estão demonstrados na Figura 4. Para a análise estatística destes dados, utilizou-se, primeiramente, o teste de Kolmogorov and Smirnov, a fim de avaliar se todos os dados seguem uma distribuição normal. Como os dados seguiram uma distribuição normal, aplicou-se a análise de variância (ANOVA), que apresentou diferença significativa entre as eficiências de dissolução. Sendo assim, utilizou-se o teste de Tukey a fim de descobrir quais medicamentos apresentam a mesma eficiência de dissolução. Os resultados do teste de Tukey estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8. Teste de Tukey aplicado aos valores de eficiência de dissolução encontrados.

Produto	Média	E	G	F	R	H	A	D	C
B	95,79	19,56	11,87	9,27	9,05	8,61	4,60	2,54	1,94
C	93,84	17,62	9,93	7,32	7,11	6,67	2,67	0,60	-
D	93,23	17,01	9,32	6,72	6,51	6,07	2,06	-	-
A	91,17	14,95	7,26	4,66	4,44	4,00	-	-	-
H	87,17	10,95	3,26	0,66	0,44	-	-	-	-
R	86,73	10,51	2,82	0,22	-	-	-	-	-
F	86,51	10,29	2,60	-	-	-	-	-	-
G	83,91	7,69	-	-	-	-	-	-	-
E	76,22	-	-	-	-	-	-	-	-

Para ( $p > 0,05$ ), o valor de referência calculado é de 4,50.

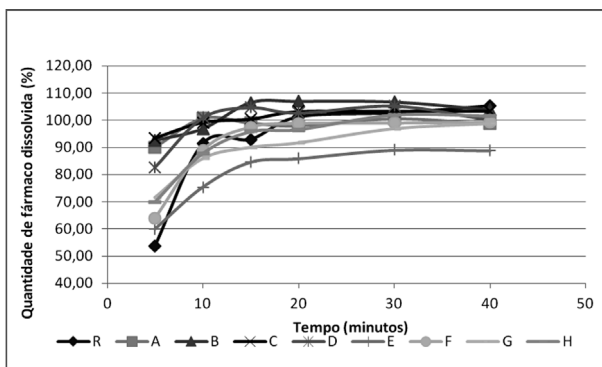


Figura 3. Perfis de dissolução comparativo do medicamento referência e dos oito genéricos contendo paracetamol 750 mg.

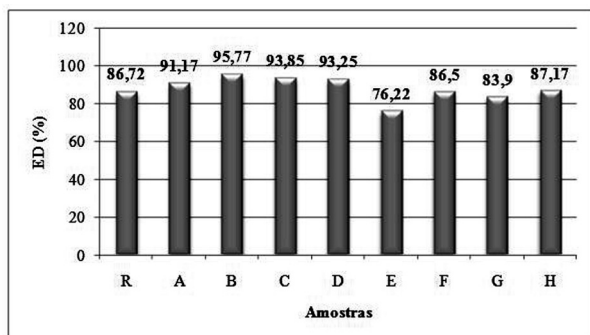


Figura 4. Representação gráfica dos resultados obtidos no estudo da eficiência de dissolução (ED%) dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

## DISCUSSÃO

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., 2000). 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).

A determinação de peso médio informa a homogeneidade por unidade do lote e estabelece uma ferramenta essencial para o controle de qualidade, este teste pode indicar a ineficiência do processo de produção dos comprimidos. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) a variação de peso aceitável para cada comprimido, com peso médio acima de 250 mg é de  $\pm 5\%$ , não sendo permitidas mais do que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas nos limites de variação. Todas as amostras analisadas cumpriram com o teste, conforme demonstrado na Tabela 1.

Os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza, são considerados oficiais dentro do contexto da Farmacopeia Brasileira e, como tal, constituem elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. O teste de dureza permite determinar a resistência dos comprimidos ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo inversamente proporcional à porosidade. A Farmacopeia Brasileira (2010) especifica como dureza mínima aceitável para comprimidos, 30 N, sendo que este teste é apenas informativo. Todos os medicamentos analisados cumpriram os requisitos do teste (Tabela 2). O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos a abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), os comprimidos não podem perder mais do que 1,5% do seu peso, para cumprirem com as especificações deste teste. O máximo de perda observada nas amostras foi de 0,39% (H), sendo que nenhum dos comprimidos apresentou-se quebrado, lascado, rachado ou partido, no final do teste, estando assim todas as amostras aprovadas, conforme demonstrado na Tabela 2.

A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade permaneça na tela metálica do aparelho. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), o tempo máximo permitido para a desintegração de comprimidos sem e com revestimento é de 30 e 60 minutos, respectivamente. O produto que demorou mais tempo para se desintegrar foi o D (6 minutos) (Tabela 2).

A Farmacopeia Brasileira (2010) especifica que os comprimidos de paracetamol devem ter, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada do ativo. Os resultados obtidos no doseamento do produto foram

interpolados na curva analítica ( $y = 0,0705x - 0,0054$ ) previamente construída, garantindo linearidade na faixa de 4 a 12  $\mu\text{g/mL}$  ( $r^2=0,999$ ), não apresentando desvio de linearidade ( $p=0,05$ ), quando avaliada pela Análise de Variância (ANOVA). Com exceção da amostra C, todas as outras estão dentro dos valores especificados, conforme descrito na Tabela 2.

A determinação de uniformidade de doses unitárias é indispensável no controle de qualidade de medicamentos, pois é a garantia que qualquer unidade do lote fabricado tenha a mesma quantidade de princípio ativo. A Farmacopeia Brasileira (2010) considera as amostras aprovadas na primeira etapa deste teste se o valor de aceitação (VA), calculado para as 10 primeiras unidades, não for maior que L1 (valor máximo permitido para o valor de aceitação), que neste caso é 15. Todos os medicamentos analisados foram aprovados no primeiro estágio, conforme demonstrado na Tabela 3.

Dentre os ensaios físico-químicos que se aplicam às formas farmacêuticas sólidas, a dissolução é, sem dúvida, o de maior importância na avaliação da capacidade da forma farmacêutica liberar seu princípio ativo. Um fármaco somente pode ser absorvido quando se encontra dissolvido nos líquidos do trato gastrointestinal. Então, a extensão da absorção depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, estabelecendo-se, desse modo, uma relação direta entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico. A Farmacopeia Brasileira (2010) estabelece que, no mínimo, 80% (Q) do fármaco deve estar liberado no meio de dissolução, após 30 minutos. Os resultados obtidos foram interpolados na curva analítica ( $y = 0,0645x - 0,0028$ ) previamente construída, garantindo linearidade na faixa de 4 a 12  $\mu\text{g/mL}$  ( $r^2=0,999$ ), não apresentando desvio de linearidade ( $p=0,05$ ), quando avaliada pela Análise de Variância (ANOVA). Todas as amostras foram aprovadas no estágio (E1), pois apresentaram, individualmente, mais de 84% do fármaco dissolvido (Tabela 4).

Conforme os resultados demonstrados anteriormente, podemos concluir que os genéricos A, B, D, E, F, G e H são equivalentes farmacêuticos ao medicamento referência, pois foram aprovados em todos os testes de controle de qualidade a que foram submetidos. O genérico C, em contrapartida, foi reprovado no doseamento.

A comparação de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico, avaliar a estabilidade, aperfeiçoar formulações, avaliar o efeito de determinadas alterações em produtos já em comercialização, como ferramenta no controle de qualidade lote-a-lote e, também para estabelecer a semelhança entre formulações (Marcolongo, 2003). O perfil de dissolução é obtido determinando-se a quantidade de fármaco dissolvido em amostras seriadas do meio de dissolução coletadas em intervalos previamente estabelecidos. Conforme os dados apresentados nas Tabelas 5, 6 e 7 podemos perceber que o medicamento referência e os genéricos A, B, C, D, F, G e H, quando avaliados pelos critérios estabelecidos pela ANVISA, apresentam perfis de dissolução semelhantes entre si, liberando mais de 85% do fármaco em 15 minutos, motivo pelo qual não se aplicou o cálculo de  $f_2$ , e nos permitiu concluir que a dissolução não é um fator

limitante para a absorção desses medicamentos. Todos os perfis apresentaram DPR inferior a 20%, nos primeiros 15 minutos e inferior a 10%, nos demais tempos, cumprindo com as determinações da RDC 31 (Brasil, 2010).

A eficiência de dissolução (ED) é outro critério que vem sendo empregado como um parâmetro de confiança na avaliação da equivalência farmacêutica entre formulações, porém para uma avaliação mais criteriosa, deve-se aplicar tratamento estatístico adequado para que se possa concluir sobre a semelhança dos perfis de dissolução estudados (Costa & Lobo, 2001). No presente estudo a ED mostrou ser um método de comparação mais discriminativo que o fator- $f$ , pois após a análise estatística adequada podemos verificar que somente os Genéricos G, H, F e A possuem a mesma eficiência de dissolução que o medicamento referência (R) (Figura 4 e Tabela 8).

De acordo com os dados obtidos no estudo das 8 formulações de paracetamol 750 mg, concluímos 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.

## ABSTRACT

*Pharmaceutical equivalence and comparative study of dissolution profiles of generic drugs containing acetaminophen*

**The aim of this study was to compare, by testing their pharmaceutical equivalence and dissolution profiles *in vitro*, eight generic medicines containing 750 mg paracetamol, marketed in the central region of Rio Grande do Sul (Brazil). Analyses were carried out in accordance with the monograph on paracetamol tablets in the Brazilian Pharmacopoeia (2010). The generic medicines A, B, D, E, F, G and H are pharmaceutically equivalent to the drug reference, since they passed all the tests they underwent. Of all the samples analyzed, only drug E did not have the same dissolution profile as the reference drug, a fact that may interfere with the interchangeability of these products, which is required of a drug being marketed as a generic. Regarding dissolution efficiency (DE), the ANOVA showed a significant difference between the products, so the Tukey test was applied, showing that only the generics A, F, G and H have the same DE as the reference drug.**

**Keywords:** Acetaminophen. Generic drugs. Quality control. *In vitro* dissolution profile.

## REFERÊNCIAS

Ansel HC, Popovich NG, Allen JRLV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Premier; 2000.

Arancibia A. Calidad biofarmacéutica. Estudios *in vitro* y *in vivo*. Acta Farm Bonaerense. 1991;10(2):123-33.

- Banker G, Anderson NR. Tablets. In Lachman L, Lieberman H A, Ekanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
- Bortoluzi P, Laporta LV. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. Disc Scientia: Ciências da Saúde, Santa Maria. 2008;8(1):21-38.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial da União, nº 154, 12 de agosto de 2010. Seção 1. p. 36.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, 2 de junho de 2003.
- Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. Drugs. 1986;32(4):45-59.
- Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparacion of dissolution profiles. Eur J Pharm Sci. 2001;13:123-33.
- Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2010.
- Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
- Goodman LS, Gilman AG, Harman JG, Limbird LE. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.
- Graphpad Prism: statistical system for Windows. Version 4.0; 2003.
- Graphpad InStat: statistical system for Windows. Version 3.0; 1998.
- Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
- Khan KA, Rhodes CT. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. Pharm Acta Helv. 1972;47:594-607.
- Khan KA. The concept of dissolution efficiency. J Pharm Pharmacol. 1975;27:48-9.
- Korolkovas A, Burckhalter JH. Química farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
- Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2003.
- Moretto LD, Shib MA. Era da validação. Pharm Technol. 2000;4(4):44-8.
- Operto MA, Castellano PM, Kaufman TS. Evaluacion y analisis de parametros de calidad de comprimidos de paracetamol. Lat Am J Pharm. 2008;27(4):603-7.
- Peixoto MM, Freitas Jr AS, Santos CAA, Caetitté Jr E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. Infarma. 2005;40(13-14):69-73.
- Rodrigues PO, Stulzer HK, Cruz AP, Foppa T, Cardoso TM, Silva MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. Infarma. 2006;18(3-4):16-21.
- Shargel L, Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4<sup>th</sup> ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999.
- World Health Organization - WHO. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Yuksel N, Kani AE, Baykara T. Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. Int J Pharm. 2000;209:57-67.

Recebido em 13 de dezembro de 2011.

Aceito para publicação em 9 de abril de 2012.