

Avaliação da qualidade e estudo comparativo dos perfis de dissolução de comprimidos genéricos de paracetamol

Quality assessment and comparative study of dissolution profiles of generic paracetamol tablets

Luisa Lima Dotti¹, Raphaela Fioravanti Laranjeira¹, Luiz Gustavo Figueiredo¹, Giulia Maria Gagliazzi Lage¹, Renata Martinez²

Resumo

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem, além de cumprirem com as mesmas especificações em testes *in vitro*. Os estudos das características dos medicamentos consistem em subsídios preditivos do seu comportamento *in vivo* e oferecem as bases para a intercambialidade entre o medicamento genérico e o medicamento referência. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos de paracetamol 750 mg, sendo o medicamento de referência (R) e cinco genéricos, nomeados G1, G2, G3, G4 e G5 comercializados em Londrina, Paraná. As análises foram realizadas conforme a monografia do paracetamol comprimidos, descrita na Farmacopeia Brasileira (2019). Os resultados demonstraram que todos os medicamentos cumpriram com as especificações nos testes de peso médio, desintegração e uniformidade de doses unitárias, pelo método variação de peso. Entretanto, no teste de dissolução G3 foi reprovado, e no doseamento G3, G4 e G5 foram reprovados. Quando avaliados em relação ao perfil de dissolução, pelos critérios da RDC 31/2010, exceto o G3, todos os medicamentos liberaram mais de 85% do fármaco em 15 minutos. Por meio da análise de eficiência de dissolução (ED), somente o G1 apresentou a mesma ED que o medicamento referência. Estes resultados podem interferir na intercambialidade desses medicamentos com o medicamento referência. Sabe-se que o teste de bioequivalência é primordial para a comprovação da intercambialidade, mas o doseamento e o de perfil de dissolução são testes importantes como indicativo de *performance* dos medicamentos.

Palavras-chave: Acetaminofen; Controle de qualidade; Intercambialidade de medicamentos; Medicamentos genéricos.

¹ Graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

² Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil. Professora Adjunta no Departamento de Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: renatamartinez@gmail.com

Abstract

The pharmaceutical equivalence between two drugs is related to proving that both contain the same drug, in the same dosage, in addition to complying with the same specifications in *in vitro* tests. Studies of the characteristics of drugs consist of predictive support for their behavior *in vivo* and provide the basis for interchangeability between the generic medicine and the reference drug. In this context, this work aimed to evaluate the quality of different pharmaceutical specialties containing paracetamol 750 mg tablets, being the reference drug (R) and five generics, named G1, G2, G3, G4 and G5 sold in Londrina, Paraná. The analyzes were carried out according to the monograph for paracetamol tablets, described in the Brazilian Pharmacopoeia (2019). The results demonstrated that all drugs met the specifications in the average weight, disintegration and uniformity of unit doses tests, using the weight variation method. However, G3 failed the dissolution test, and G3, G4 and G5 failed dosing. When evaluated in relation to the dissolution profile, using the RDC 31/2010 criteria, except G3, all medications released more than 85% of the drug in 15 minutes. Through dissolution efficiency (DE) analysis, only G1 presented the same ED as the reference drug. These results may interfere with the interchangeability of these medicines with the reference drug. It is known that the bioequivalence test is essential for proving interchangeability, but dosing and dissolution profile studies are important tests as an indication of drug performance.

Keywords: Acetaminophen; Quality control; Interchange of drugs; Generic drugs.

Introdução

O controle de qualidade de medicamentos é crucial no processo de comercialização, assegurando que os medicamentos sejam seguros, eficazes e de qualidade para os pacientes. A Farmacopeia Brasileira, conforme publicado em suas monografias, delineia os ensaios de qualidade exigidos para medicamentos no Brasil.⁽¹⁾ Adicionalmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabelece regulamentos específicos para procedimentos e ensaios que garantem a conformidade dos medicamentos com os padrões de segurança e eficácia vigentes.⁽²⁻³⁾

A avaliação da equivalência farmacêutica entre medicamentos é de suma importância, principalmente entre medicamentos genéricos e similares quando comparados ao medicamento de referência. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, além de cumprirem com as mesmas especificações avaliadas por meio de testes *in vitro*. Esses parâmetros devem ser demonstrados antes dos estudos *in vivo* e podem ser considerados como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, ou seja,

a comprovação de que estes apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos.⁽⁴⁾ O estudo *in vivo* de bioequivalência é realizado entre um lote do medicamento referência e um lote do medicamento teste. Após o cumprimento dos requisitos para o estudo, o medicamento teste é considerado genérico ou similar intercambiável com o medicamento referência e não é realizado o estudo *in vivo* para os lotes produzidos posteriormente sobre as mesmas condições e requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e controle.⁽⁵⁾

Estudos têm identificado desvios nos ensaios de controle de qualidade de medicamentos genéricos, particularmente em relação ao doseamento e ao perfil de dissolução comparativo, que são críticos para a equivalência farmacêutica.⁽⁶⁻¹⁰⁾ Tais desvios, além de comprometer a equivalência farmacêutica, podem resultar em diferenças significativas na biodisponibilidade.⁽¹¹⁾

As formas farmacêuticas sólidas são frequentemente associadas a variações na qualidade, devido à influência na capacidade de solubilização do fármaco, o que impacta sua absorção e biodisponibilidade. Fatores intrínsecos ao próprio fármaco, como suas propriedades físico-químicas, e a presença de excipientes que podem favorecer

ou dificultar a dissolução são determinantes nesse contexto. Além disso, as técnicas de fabricação também desempenham um papel crucial na variabilidade da qualidade.⁽¹²⁾ Para medicamentos administrados por via oral, a absorção depende de sua capacidade de liberação e dissolução em condições fisiológicas, bem como de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Portanto, testes de dissolução *in vitro* são essenciais para prever o desempenho *in vivo* do medicamento.⁽¹³⁾ Além do mais, métodos analíticos para determinação do teor de fármaco são fundamentais no desenvolvimento de medicamentos, assim como no controle de qualidade para comprovar a equivalência farmacêutica.⁽³⁾

Nesta perspectiva, utiliza-se neste estudo o paracetamol, conhecido quimicamente como acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol, amplamente reconhecido como um dos analgésicos e antipiréticos mais utilizados na prática clínica atual.⁽¹⁴⁾ O paracetamol encontra-se na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), é distribuído amplamente na rede básica de saúde pública na forma farmacêutica de comprimidos, e está incluído na lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) de 2021.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ O paracetamol é empregado no tratamento de dores leves a moderadas, é eficaz na redução de febre, e amplamente utilizado em terapias farmacológicas pediátricas devido à sua alta margem de segurança e mínima interação medicamentosa.⁽¹⁷⁾

Dessarte, considerando o grande número de medicamentos genéricos contendo paracetamol no mercado brasileiro, à facilidade de ocorrer problemas de bioequivalência em comprimidos, e a necessidade de assegurar a qualidade desses medicamentos com a finalidade de proteção da saúde do consumidor, este trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de seis diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos contendo 750 mg de paracetamol – o medicamento referência (R) e cinco genéricos (G) – comercializados em Londrina, estado do Paraná, por meio dos ensaios: peso médio, desintegração, dissolução, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução.

Material e métodos

Materiais

O paracetamol utilizado como padrão (Substância Química de Referência - SQR) foi fornecido pela Sandoz Brasil Indústria Farmacêutica (Cambé, Paraná, Brasil). Foram analisadas seis diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos contendo 750 mg de paracetamol: o medicamento referência (R) e cinco genéricos (G). Os comprimidos foram adquiridos anonimamente em drogarias da cidade de Londrina. Cada amostra foi composta de exemplares do mesmo lote.

Equipamentos

Foram utilizados ultrassonicador Ultra Cleaner 1400 (Unique®, Indaiatuba, São Paulo, Brasil), espectrofotômetro UV-Vis - UV-1800 (Shimadzu Corporation®, Kyoto, Japão), dissolutor DT6 e desintegrador ZT3 (Erweka®, Heusenstamm, Alemanha) e balança analítica Mettler 200 (Marshall®, New Hampshire, EUA).

Teste de peso médio

Vinte comprimidos de cada fabricante foram pesados individualmente e aleatoriamente, em balança analítica. Com os valores obtidos, calculou-se o peso médio e o coeficiente de variação ou desvio padrão relativo (DPR %) das médias.⁽¹⁾

Teste de desintegração

Seis comprimidos de cada fabricante, selecionados aleatoriamente, foram colocados no desintegrador, usando como meio de desintegração 900 mL de água a 37 ± 1 °C.⁽¹⁾ O teste de desintegração possibilita verificar se comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado sob condições experimentais descritas. A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas permanece na tela metálica do aparelho de desintegração.

Teste de doseamento

Vinte comprimidos de cada uma das apresentações foram pesados e pulverizados. Uma quantidade de pó equivalente a 0,15 g de paracetamol foi transferida para balão volumétrico de 200 mL e dissolvida com 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 100 mL de água, com auxílio de agitador mecânico por 15 minutos. O volume foi completado com água e posteriormente filtrado. Foram transferidos 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, e o volume então completado com água. Posteriormente, foram transferidos 10 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionados 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completado o volume com água. As absorbâncias das soluções correspondentes às amostras e paracetamol SQR preparada na mesma concentração foram verificadas em 257 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero.⁽¹⁾ Os experimentos foram realizados em triplicata, sendo os resultados expressos como porcentagem da quantidade declarada e pela média dos valores obtidos e DPR % das médias. Cada comprimido deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada de paracetamol.⁽¹⁾

Teste de uniformidade de doses unitárias

O teste de uniformidade de doses unitárias tem como objetivo avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais de cada lote do medicamento e verificar se ela é uniforme em toda a fração testada. No caso de comprimidos cuja dose do fármaco seja superior a 25 mg e cuja proporção representa mais de 25% do peso médio, condições nas quais os comprimidos de paracetamol testados se encaixam, o teste de uniformidade de doses unitárias pode ser conduzido pelo método de variação de peso.⁽¹⁾ Foram utilizados 10 comprimidos e a quantidade de fármaco por unidade foi estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do fármaco. Os resultados foram expressos como porcentagem da quantidade declarada

e pela média dos valores obtidos e DPR das médias. O cálculo do Valor de Aceitação foi realizado a partir da equação $VA = |M - \bar{X}| + ks$, onde M é o valor de referência de acordo com T (média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem), $\bar{X}$ é a média dos conteúdos individuais (expressa como porcentagem da quantidade declarada), k é a constante de aceitabilidade e s é o desvio padrão da amostra.⁽¹⁾ Para a avaliação dos resultados, calculou-se o Valor de Aceitação (VA) de modo que (1) Se $98,5\% < \text{média dos conteúdos individuais } (\bar{X}) < 101,5\%$, então $VA = 2,4s$; (2) Se a média dos conteúdos individuais $(\bar{X}) < 98,5\%$, então $VA = 98,5 - \bar{X} + 2,4s$; e (3) Se a média dos conteúdos individuais $(\bar{X}) > 101,5\%$, então $VA = \bar{X} - 101,5 + 2,4s$.⁽¹⁾

Teste de dissolução

Foi realizado com seis comprimidos de cada fabricante para o primeiro estágio. Os comprimidos foram colocados aleatoriamente e separadamente em cubas do dissolutor, contendo como meio de dissolução 900 mL de tampão fosfato pH 5,8, a 37 °C. Como aparato de dissolução foi utilizado pá (aparato II), ajustada a 50 rpm por 30 minutos. Após o tempo determinado, foi retirada uma alíquota de cada cuba e filtrada. As absorbâncias das amostras foram medidas em 243 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. As quantidades de paracetamol dissolvidas no meio foram calculadas comparando as leituras obtidas para as amostras e paracetamol SQR na concentração de 0,00075% (p/v), preparada no mesmo solvente.⁽¹⁾ De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de paracetamol devem se dissolver em 30 minutos.⁽¹⁾

Perfil de dissolução comparativo

Os perfis de dissolução foram determinados com 12 unidades de cada fabricante, a partir dos parâmetros descritos em teste de dissolução, e foram avaliados conforme os parâmetros descritos na

RDC nº 31 de 2010,⁽¹⁾ no qual em tempos predeterminados (2, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos), amostras do meio de dissolução foram retiradas e filtradas, sendo o volume repostado com volume idêntico do mesmo meio. As absorvâncias das amostras foram medidas em 243 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. As quantidades de paracetamol dissolvidas no meio foram calculadas comparando as leituras obtidas para as amostras e paracetamol SQR na concentração de 0,00075% (p/v), preparada no mesmo solvente.

De acordo com a RDC 31/2010, os perfis de dissolução comparativos são avaliados utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (F2), o qual corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis.⁽³⁾ A avaliação dos perfis de dissolução também pode ser feita a partir da eficiência de dissolução (ED), calculada pela fórmula a seguir, razão entre a área sob a curva de dissolução do paracetamol entre zero e 30 minutos (ASC 0-30 minutos) e a área total do retângulo (ASC TR) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo igual a 30 minutos) da equação: $ED \% = (ASC_{(0-30 \text{ minutos})} / ASC_{(TR)}) \times 100$.⁽¹⁸⁾

Análise estatística dos resultados

Para a análise estatística dos resultados utilizou-se os seguintes programas estatísticos: Excel 2019 e GraphPad Prism, versão 7.00. Os valores de eficiência foram analisados estatisticamente pela

análise de variância ANOVA de uma via, seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey, realizados pelo *software* GraphPad Prism, versão 7.00. Os resultados foram considerados significativamente diferentes para $p \leq 0,05$.

Resultados e Discussão

No mercado farmacêutico atual, a competitividade é marcada pela ampla disponibilidade de medicamentos genéricos, que oferecem à população uma gama de opções acessíveis. Esta diversidade promove benefícios econômicos, permitindo a redução dos custos terapêuticos, e, ao mesmo tempo, aumenta a responsabilidade das indústrias farmacêuticas na produção desses medicamentos. A garantia da qualidade, segurança e eficácia dos produtos comercializados é fundamental, para assegurar que os medicamentos atinjam seus propósitos terapêuticos de forma eficiente. Os comprimidos, em particular, devem demonstrar estabilidade física e química, e a avaliação da qualidade dos mesmos é uma etapa crítica para garantir que sejam liberados para o mercado com qualidade garantida ao longo de toda a sua vida útil.⁽¹⁹⁾

A determinação do peso médio é uma ferramenta essencial no controle de qualidade dentro da linha de produção de medicamentos, permitindo uma avaliação da homogeneidade das unidades em um lote. Os resultados do peso médio dos comprimidos de paracetamol avaliados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Peso médio dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Amostras	Peso médio (mg) e DPR (%)
Referência	829,02 ± 0,85
G1	837,6 ± 0,72
G2	844,8 ± 0,91
G3	954,2 ± 2,44
G4	825,7 ± 1,24
G5	821,6 ± 1,28

Fonte: os autores.

Com base no peso médio dos comprimidos de paracetamol analisados (Tabela 1), constatou-se que todos os lotes de medicamentos estavam dentro das especificações, apresentando um desvio padrão relativo inferior a 2,5%. De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, comprimidos acima de 250 mg podem apresentar uma variação individual de peso de $\pm 5,0\%$. Pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados de $\pm 5,0\%$ em relação ao peso médio, porém, nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. A variação permitida proporciona uma margem de tolerância para pequenas diferenças no peso entre as unidades dos comprimidos do lote, desde que estas permaneçam dentro dos limites estabelecidos.⁽¹⁾ Um desvio padrão relativo baixo no peso dos comprimidos indica que o produto irá entregar a dose terapêutica pretendida, visto que desvios significativos no peso podem resultar em dosagens incorretas do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do tratamento.

Os resultados do teste de desintegração apresentados na Tabela 2 a seguir mostraram que todos

os comprimidos se desintegraram completamente entre 50 segundos e 5 minutos. O tempo máximo determinado pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição é de 30 minutos,⁽¹⁾ nesse caso, todas as unidades testadas cumpriram o teste, já que se desintegraram em tempo inferior ao estabelecido. Corroborando os resultados, estudos prévios avaliaram oito fabricantes de comprimidos genéricos contendo paracetamol 750 mg, e no teste de desintegração os comprimidos se desintegraram entre 1 minuto e 6 minutos.⁽⁸⁾ A desintegração de comprimidos influencia diretamente a dissolução e subsequente absorção, impactando a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica do medicamento. Para que o fármaco esteja disponível para absorção e exerça sua ação farmacológica, é imperativo que o comprimido se desintegre em partículas menores. Este processo aumenta a superfície de contato com o meio de dissolução, o que, por sua vez, melhora a absorção e a biodisponibilidade. Caso os comprimidos não se desintegrem dentro do tempo especificado, eles podem ser excretados sem serem absorvidos pelo organismo, resultando na ausência do efeito terapêutico desejado.⁽²⁰⁾

Tabela 2 - Resultados dos testes de desintegração, dissolução e doseamento dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Amostras	Desintegração (minutos/segundos)	Dissolução Média (%) $\pm$ DPR (%)	Teor médio (%) $\pm$ DPR (%)
Referência	5:01	92,76 $\pm$ 1,28	96,46 $\pm$ 1,47
G1	5:19	96,14 $\pm$ 1,59	98,13 $\pm$ 0,42
G2	0:50	95,16 $\pm$ 1,47	96,29 $\pm$ 0,87
G3	1:24	75,94 $\pm$ 22,27	93,44 $\pm$ 2,77
G4	1:38	96,68 $\pm$ 2,88	85,83 $\pm$ 4,93
G5	1:16	93,67 $\pm$ 1,65	89,60 $\pm$ 5,05

Fonte: os autores.

A qualidade dos comprimidos e sua *performance in vitro* foram avaliadas por meio do teste de dissolução. O teste consiste em um teste *in vitro* no qual ocorre a liberação do insumo farmacêutico ativo, tornando-o disponível para absorção. A Ta-

bela 2 apresenta os resultados do teste de dissolução. Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, a tolerância mínima para o teste de dissolução de comprimidos de paracetamol é 80% (Q) da quantidade declarada dissolvida.⁽¹⁾ Para ser aprovado nas

especificações, no estágio 1 (E1), os resultados devem ser $Q+5\%$, nesse caso, pelo menos 85% da quantidade declarada dissolvida em cada cuba no tempo de 30 minutos. Se o critério para estágio E1 não for atendido, deve-se ir para o estágio (E2), com a repetição do teste com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas ($E1+E2$) for $\geq Q$ e nenhuma das unidades testadas apresentar resultados inferiores a $Q-15\%$, o resultado do teste é considerado satisfatório. Se o critério para estágio E2 não for satisfatório, deve-se ir para o estágio (E3), com a repetição do teste com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas ($E1+E2+E3$) for $\geq Q$, se no máximo duas unidades apresentarem resultados inferiores a $Q-15\%$ e nenhuma for inferior a $Q-25\%$, o produto pode ser aprovado. Se a amostra não satisfizer a este terceiro critério, o produto é reprovado.

Os resultados demonstraram que apenas o medicamento G3 foi reprovado no teste de dissolução; os demais medicamentos analisados estavam de acordo com a especificação para o E1 (Tabela 2). A média de quantidade dissolvida do medicamento G3 foi de $75,94 \pm 22,27\%$ no E1, no qual vale destacar o elevado DPR. Ainda, das seis unidades testadas, três apresentaram resultados inferiores a $Q-15\%$ (nesse caso, menos de 65%), portanto o medicamento G3 não iria satisfazer o critério para E2 e nem para E3, sendo reprovado no teste de dissolução, resultado esse que pode afetar a sua eficácia terapêutica. O teste de dissolução de um fármaco é fundamental para avaliar sua absorção pelo organismo. Quando um fármaco é administrado na forma de comprimidos ou outras formas farmacêuticas sólidas para uso oral, existem fatores que podem afetar sua dissolução e, consequentemente, sua disponibilidade e absorção pelo organismo. Sabe-se que esse teste envolve a quantificação do fármaco que se dissolve em um determinado intervalo de tempo, em um meio específico, geralmente simulando as condições do trato gastrointestinal, a fim de quantificar a extensão de liberação do ativo no meio avaliado, sendo um importante fator para indicar sua eficácia clínica.⁽¹³⁾

Ao se analisar os resultados do doseamento (Tabela 2), nota-se que ocorreu uma variação entre

$85,83\%$ e $98,13\%$. A quantidade especificada pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição para comprimidos de paracetamol é de 95 a 105% . Amostras de três fabricantes (G3, G4 e G5) não atenderam às especificações, sendo reprovadas no teste de teor. Além disso, as amostras dos fabricantes G4 e G5 apresentaram DPR acima de $4,5\%$. A administração de um medicamento com dosagem de fármaco abaixo do especificado pode resultar em falha terapêutica, o que compromete o quadro clínico do usuário do medicamento.⁽⁷⁾ Ademais, estudos anteriores demonstraram a reprovação de um fabricante de comprimidos genéricos de paracetamol 750 mg no doseamento, devido à quantidade encontrada ser inferior à especificação.⁽⁸⁾

Uma característica importante da qualidade em produtos farmacêuticos é a constância da dose do fármaco, em cada unidade individual dos comprimidos, contudo, na prática, pequenas variações entre as unidades são admitidas. Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada.⁽¹⁾ A uniformidade de dose unitária dos comprimidos de paracetamol foi avaliada por meio do método de variação de peso (Tabela 3). Considerando o critério de aceitação estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição,⁽¹⁾ que prevê que o valor de aceitação não pode exceder o valor de 15 , todos os medicamentos testados apresentaram resultado aprovado no teste de uniformidade de doses unitárias por variação de peso (Tabela 3). O medicamento G4 apresentou o maior valor de aceitação ($VA=14,74$) e o G1 o menor valor de aceitação ($VA=2,09$). No entanto, os medicamentos G2, G3, G4 e G5 apresentaram valores de teor menor que as especificações (no mínimo 95% e no máximo 105% de paracetamol). Também, já foi demonstrada no teste de uniformidade de doses unitárias, realizado pelo método de variação de peso, com comprimidos genéricos contendo paracetamol 750 mg, a aprovação de todos os medicamentos analisados, pelo cálculo dos valores de aceitação, apesar de que, cinco medicamentos também apresentaram valores de teor inferior às especificações.⁽⁸⁾

Tabela 3 - Resultados no teste de uniformidade de doses unitárias por variação de peso dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Medicamentos	Menor teor encontrado (%)	Maior teor encontrado (%)	Teor médio (%) $\pm$ DPR (%)	Valor de aceitação
Referência	95,07	97,49	96,52 $\pm$ 0,85	3,95
G1	97,36	99,35	98,11 $\pm$ 0,72	2,09
G2	94,37	97,41	96,21 $\pm$ 0,91	4,41
G3	88,71	96,27	93,50 $\pm$ 2,44	10,49
G4	85,12	87,71	86,33 $\pm$ 1,24	14,74
G5	88,15	91,74	89,62 $\pm$ 1,28	11,64

Fonte: os autores.

A absorção de fármacos veiculados em 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 por meio de estudos de dissolução, que permitem inferir sobre o perfil de liberação de um fármaco a partir de sua forma farmacêutica de origem por meio da análise em tempos predeterminados.⁽²¹⁾ A RDC nº 31/2010 da Anvisa estabelece critérios e diretrizes para o perfil de dissolução de medicamentos. Para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, é necessário que o valor do fator de semelhança (F2) esteja entre 50 e 100, que é uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, no qual o resultado é 100, quando as curvas são idênticas e diminui, podendo chegar a zero, conforme aumenta a diferença entre os perfis. Porém, em casos que a substância ativa apresenta alta solubilidade e a formulação é de liberação imediata, tal como dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, o fator F2 perde o seu poder discriminativo

e, por conseguinte, não é necessário calculá-lo. Nesses casos deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos, que consiste na dissolução média de, no mínimo, 85% da substância ativa em até 15 minutos.⁽³⁾

A eficiência de dissolução (ED) é outro parâmetro utilizado para fazer a comparação entre perfis de dissolução. Se trata da área sob a curva de dissolução, em um determinado tempo, expressa como a porcentagem da área do retângulo correspondente a 100% de dissolução, no mesmo intervalo de tempo. Com isso, o benefício da análise da eficiência de dissolução é a possibilidade de englobar todos os dados em um único gráfico, facilitando a visualização e a comparação entre as amostras testadas, além da possibilidade de aplicação de tratamento estatístico para que se possa concluir sobre a semelhança dos perfis de dissolução estudados.⁽²²⁻²³⁾

Na Tabela 4, encontram-se descritos os resultados médios referentes ao perfil de dissolução do medicamento referência e dos cinco genéricos de paracetamol 750 mg. E na Figura 1A, observa-se a representação gráfica das curvas de dissolução obtidas no perfil comparativo.

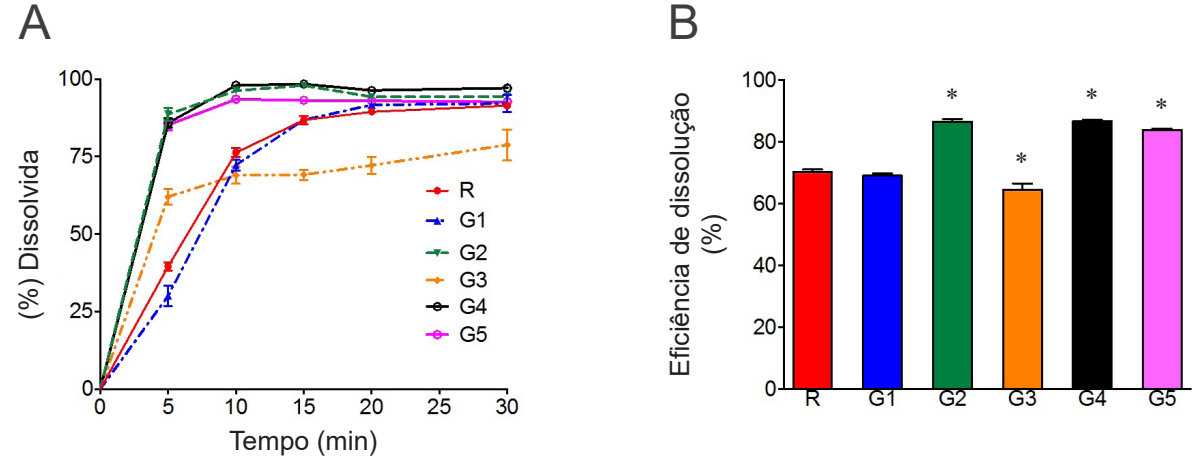
Tabela 4 - Resultados médios obtidos no estudo do perfil de dissolução dos comprimidos de paracetamol 750 mg.

Tempo (min)	R		G1		G2		G3		G4		G5	
	%	DPR (%)	%	DPR (%)	%	DPR (%)	%	DPR (%)	%	DPR (%)	%	DPR (%)
5	39,57	12,2	30,08	38,09	88,67	8,14	62,01	14,11	85,87	6,21	85,19	6,77
10	76,35	6,81	72,25	8,24	96,29	2,89	69,02	14,03	98,04	3,32	93,52	2,73
15	86,80	5,25	86,86	3,03	97,96	2,64	69,15	8,20	98,45	3,98	93,16	3,24
20	89,49	3,81	91,70	2,58	94,33	3,63	72,22	13,44	96,43	2,53	93,07	2,45
30	91,49	3,89	92,15	10,38	94,38	2,11	78,81	22,11	97,16	2,56	92,70	2,13

Nota: cada valor da tabela representa a média de 12 determinações.

Fonte: os autores.

Figura 1 - Perfil de dissolução comparativo e eficiência de dissolução dos comprimidos de paracetamol 750 mg. *Medicamentos que apresentaram diferença estatisticamente significativa em comparação ao referência (R), com $p < 0,001$.



Fonte: os autores.

Conforme os dados expostos na Tabela 4, observa-se que o medicamento referência e os genéricos G1, G2, G4 e G5, quando considerados pelos critérios determinados pela Anvisa, apresentaram perfis de dissolução com liberação de mais de 85% do fármaco em 15 minutos, com exceção do G3. Portanto, o cálculo de F2 não se aplica nesses casos, e a dissolução não é um fator limitante para a absorção desses comprimidos de paracetamol. Inclusive, no sistema de classificação biofarmacêutica o paracetamol é considerado altamente solúvel e pouco permeável, sendo classificado no grupo III,⁽²⁴⁾ além de ser um fármaco candidato à bioisenção.⁽²⁵⁾ Podemos concluir, também, que o genérico G3 apresentou um perfil de dissolução diferente do medicamento de referência; G3 alcançou 78,81 % de quantidade dissolvida ao final dos 30 minutos de teste, não podendo ser considerado como um medicamento de dissolução rápida, uma vez que não atingiu 85% nesse tempo específico.

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 31/2010 prevê também que, para consideração do uso de médias, o DPR para os primeiros pontos de coleta do perfil de dissolução não pode exceder 20%, com limite máximo de 10% para os demais.⁽³⁾ Todavia, G1 e G3 apresentaram DPR elevado, não estando de acordo com a legislação. Vale citar que isso pode estar associado, por exemplo, a limitações de equipamentos e condições ambientais não ideais nos momentos de condução dos testes. Na Figura 1B, pode-se observar os resultados obtidos quanto à eficiência de dissolução. Somente o G1

demonstrou possuir a mesma eficiência de dissolução que o medicamento referência. Os medicamentos G2, G3, G4 e G5 apresentaram diferença significativa em relação ao medicamento de referência na eficiência de dissolução, sendo o valor de $p < 0,001$, o que indica forte evidência de suas diferenças em comparação ao medicamento de referência. Corroborando, podem ser observadas diferenças na representação gráfica das curvas de dissolução obtidas no perfil comparativo desses medicamentos (Figura 1A).

Na avaliação de 10 marcas comerciais de comprimidos de paracetamol, produzidos na Argentina, foi observada uma notável diferença nos perfis de dissolução, apesar de todas as amostras cumprirem os requisitos farmacopeicos.⁽⁹⁾ Também foi demonstrado diferença no perfil de dissolução de um fabricante de genérico de paracetamol comercializado no estado de Pernambuco quando comparado ao medicamento de referência.⁽⁶⁾ Ainda, no estudo de oito medicamentos genéricos comercializados na região central do estado do Rio Grande do Sul, metade dos fabricantes demonstraram diferenças significativas na eficiência de dissolução quando comparadas ao medicamento de referência.⁽⁸⁾

Sabe-se que além das técnicas de fabricação, a formulação também pode ter um papel significativo na dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Desse modo, foram verificados os excipientes presentes na formulação dos comprimidos testados, cuja composição está representada na Tabela 5.

Tabela 5 - Excipientes presentes nas formulações dos medicamentos testados.

Excipientes	R	G1	G2	G3	G4	G5
Amido	X		X	X	X	X
Povidona		X	X	X	X	X
Amidoglicolato de sódio	X	X	X	X	X	X
Amido pré-gelatinizado		X	X	X		X
Etilparabeno			X	X		X
Propilparabeno			X	X		X

Continua

Continuação

Ácido esteárico		X	X	X	X	X
Etil hidroxibenzoato					X	
Propil hidroxibenzoato					X	
Água purificada	X					
Celulose microcristalina	X					
Estearato de magnésio	X	X				

Fonte: os autores.

Ao se comparar os excipientes dos medicamentos G2, G3 e G5, nota-se semelhanças em suas composições, porém observa-se diferença no perfil de dissolução do medicamento G3, comparado aos medicamentos G2 e G5. Pela Figura 1A, é possível observar que G3 demorou mais para dissolver, além de não atingir a quantidade especificada, algo que também foi expresso nos resultados do teste de dissolução. Essas disparidades entre os medicamentos, apesar de apresentarem equivalência qualitativa de excipientes, podem ser atribuídas a variações nas quantidades utilizadas ou a possíveis diferenças nas técnicas de produção, assim como erros analíticos durante os ensaios.

Além disso, destaca-se a presença de estearato de magnésio nos medicamentos R e G1. Este excipiente, praticamente insolúvel em água, apresentou influência notável nos perfis de dissolução destes medicamentos, evidenciando uma taxa de dissolução mais lenta quando comparados aos demais medicamentos. O estearato de magnésio demonstrou sua importância ao modular a velocidade de dissolução, tornando-a similar ao medicamento referência. Vale ressaltar que o tempo de desintegração destes medicamentos (R e G1) também foi maior em relação aos demais, reforçando a correlação com o perfil de dissolução mais lento.

Ademais, os excipientes desempenham diversos papéis nas formulações farmacêuticas, incluindo melhorar a compressibilidade, estabilizar o fármaco, modular a liberação do medicamento e melhorar a palatabilidade. Ainda, a influência destes na dissolução e na biodisponibilidade dos medicamentos pode variar dependendo das características

específicas de cada fármaco e excipiente utilizado, bem como das condições de fabricação e armazenamento dos comprimidos.⁽²⁶⁾ Por isso, é essencial realizar estudos e testes adequados para garantir a qualidade e a eficácia dos medicamentos.

Neste contexto, a necessidade de abordar os resultados insatisfatórios observados nas amostras testadas assume uma importância fundamental, especialmente ao considerarmos medicamentos genéricos que se encontram disponíveis no mercado nacional, frequentemente atraentes e acessíveis aos consumidores devido ao seu custo mais baixo em relação ao medicamento de referência. Esses desvios de qualidade levantam a possibilidade de diferenças na eficácia terapêutica dos medicamentos, o que pode até mesmo desencadear efeitos adversos inesperados. Portanto, é essencial que o controle de qualidade de medicamentos seja rigoroso, com ênfase na segurança do consumidor final.

Ressalta-se a importância das Boas Práticas de Fabricação com o intuito de garantir a qualidade, a eficácia terapêutica e a segurança dos medicamentos. Além da repetição dos testes para, de fato, comprovar o desvio de qualidade dos medicamentos que não cumpriram com as especificações. No Brasil existem os laboratórios analíticos habilitados pela Anvisa, componentes da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas), que possuem autoridade para a realização destes ensaios de controle de qualidade. Ademais, sabe-se que o teste de bioequivalência *in vivo* é primordial para indicação de intercambialidade, entretanto os ensaios de controle de qualidade como o doseamento e os estudos de perfil de dissolução são

testes muito importantes como indicativo de *performance* dos medicamentos.⁽³⁾

Conclusão

Os resultados encontrados no presente trabalho demonstraram que os medicamentos genéricos de paracetamol 750 mg testados apresentaram-se em concordância com as especificações farmacopeicas nos testes de peso médio e desintegração. No entanto, no teste de dissolução G3 foi reprovado, e no teste de doseamento G3, G4 e G5 foram reprovados, com teor abaixo da especificação. Na avaliação da uniformidade de doses unitárias, pelo método variação de peso, todos os medicamentos foram aprovados no cálculo de valor de aceitação, apesar de os medicamentos, com exceção de G1, apresentaram valores de teor menor que as especificações. No perfil de dissolução comparativo, com exceção de G3, todos os medicamentos liberaram mais de 85% do fármaco em 15 minutos. E, por meio da análise de eficiência de dissolução, com exceção de G1, todos os medicamentos apresentaram diferença significativa em relação ao medicamento de referência nas condições de ensaio *in vitro* empregadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná (FA) pelo apoio financeiro.

Referências

- 1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Farmacopeia brasileira. 6ª ed. Brasília: Anvisa; 2019. v. 1.
- 2 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução - RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília; 2022.
- 3 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). 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 República Federativa do Brasil, Brasília; 2010.
- 4 Meyer GF. History and regulatory issues of generic drugs. Transplant Proc. 1999;31(3A Suppl):10S-12S. doi: 10.1016/s0041-1345(99)00105-0.
- 5 Oliveira MW, Morais ACG, Araújo ER, Rodrigues S, Balista PA. A equivalência farmacêutica de medicamentos genéricos e similares. Atas Ciênc Saúde. 2023;11(2):1-10.
- 6 Araújo AS, Costa RC, Grangeiro Júnior S, Viana OS. Avaliação comparativa de diferentes medicamentos genéricos e similares à base de paracetamol 750 mg comercialmente disponíveis em Pernambuco. Epitaya. 2023;1(42):9-20. doi: 10.47879/ed.ep.2023847p9.
- 7 Floriano TS, Oliveira YS, Oliveira CLCG. Equivalência farmacêutica e perfil de dissolução de comprimidos de ibuprofeno comercializados em Fortaleza. Ensaios Ciênc. 2022;26(3):299-307. doi: 10.17921/1415-6938.2022v26n3p299-307.
- 8 Brum TF, et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. Rev Ciênc Farm Básica Apl [Internet]. 2012 [citado 2025 jan 12];33(3):373-8. Disponível em: <https://rcfba.fcfa.unesp.br/index.php/ojs/article/view/273/271>.
- 9 Operto MA, Castellano PM, Kaufman TS. Evaluación y análisis de parámetros de calidad de comprimidos de paracetamol. Lat Am J Pharm. 2008;27(4):603-7.
- 10 Barata-Silva C, Hauser-Davis RA, Silva ALO, Moreira JC. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. Cad Saúde Colet. 2017;25(3):362-70. doi: 10.1590/1414-462x201700030075.

- 11 Asrade B, Tessema E, Tarekegn A. *In vitro* comparative quality evaluation of different brands of carbamazepine tablets commercially available in Dessie town, Northeast Ethiopia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2023;24(1):35. doi: 10.1186/s40360-023-00670-1.
- 12 Ribeiro CC, Andrade GMM, Couto RO. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. *Infarma*. 2018;30(1): 5-13. doi: 10.14450/2318-9312.v30.e1.a2018.pp5-13.
- 13 Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectiva na área farmacêutica [dissertação]. São Paulo-SP: Universidade de São Paulo; 2003.
- 14 Gerriets V, Anderson J, Patel P, Nappe TM. Acetaminophen. *In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- 15 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Lista de medicamentos isentos de prescrição (MIP) 2021. Brasília: Anvisa; 2021.
- 16 Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2021. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- 17 Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):1-9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3.
- 18 Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma* [Internet]. 2004 [citado 2025 fev 8];16(9/10). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/228876907_A_equivalencia_farmaceutica_no_contexto_da_intercambialidade_entre_medicamentos_genericos_e_de_referencia_Bases_tecnicas_e_cientificas.
- 19 Allen LV Jr, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- 20 Moisés RP. Tecnologia de produção de comprimidos. *Farm Med*. 2006;7(38):38-46.
- 21 Rodrigues PO, Stulzer HK, Cruz AP, Foppa T, Cardoso TM, Silva MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma* [Internet]. 2013 jan 16 [citado 2025 jan 25]; 18(5/6):3-7. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/250>.
- 22 Khan KA. The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol*. 1975;27(1):48-9. doi: 10.1111/j.2042-7158.1975.tb09378.x.
- 23 Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci*. 2001;13(2):123-33. doi: 10.1016/s0928-0987(01)00095-1.
- 24 Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004;58(2):265-78. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.03.001.
- 25 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Instrução Normativa nº 10, de 29 de setembro de 2016. Determina a publicação da “Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)” e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF; 2016.
- 26 Costa AS, Silva DDM, Jesus LC, Luiz LC, Batista RT, Bell MJV, *et al*. A importância da escolha dos excipientes na manipulação de medicamentos / The importance of the choice of excipients in drug manipulation. *Braz J Health Rev*. 2021;4(4):16659-70. doi: 10.34119/bjhr.v4n4-.

Recebido em: 14 out. 2024

Aceito em: 25 fev. 2025

