



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**DEIJOMARIO FRANCISCO DUARTE**

**TESTES FÍSICOS DE CONTROLE DE QUALIDADE  
EM COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL 750 MG  
SIMILARES E GENÉRICOS**

**Deijomario Francisco Duarte**

**TESTES FÍSICOS DE CONTROLE DE QUALIDADE  
EM COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL 750 MG  
SIMILARES E GENÉRICOS**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia Generalista.

Orientador (a): Prof<sup>ª</sup>. Ms. Fábiana Maria Pereira de Sá

Ariquemes - RO  
2013

**Deijomario Francisco Duarte**

**TESTES FÍSICOS DE CONTROLE DE QUALIDADE EM  
COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL 750 MG SIMILARES E  
GENÉRICOS**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia generalista, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof. Ms. Nelson Pereira da Silva Junior  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof<sup>a</sup>. Esp. Vivianne Guimarães Silva  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 21 de junho de 2013.

Aos meus pais, por me concederem a vida, a um grande amigo que foi o principal incentivador para minha entrada no ensino superior, Hatsuo Julio Matsubara (*in memoriam*).

*Dedico.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus principalmente por permanecer em minha vida e conceder forças para concluir mais essa etapa de minha vida.

À minha mãe, Luzia Maria Duarte, e ao meu pai, Jair Teixeira Duarte, por sempre me apoiar e acreditar nos meus objetivos.

Aos meus irmãos, Djailson F. Duarte e Aparecida Rosa Duarte por de certa forma contribuir com a minha formação.

Ao meu filho, Bruno Henrique de S. Duarte, pela paciência e compreensão.

A minha professora e orientadora, Ms. Fábria Maria Pereira de Sá, por estar presente desde o principio do curso. Eu sendo incentivado pela sua presença.

Aos meus amigos, por me apoiar e acreditar em minha capacidade de concretizar este grande sonho.

A uma grande pessoa em especial, Jéssica Facundo Lemos, que sempre me apoiou e esteve ao meu lado quando foi preciso.

Tudo que aqui ele deixou  
não passou e vai sempre existir  
Flores nos lugares que pisou  
é o caminho certo pra seguir.

Roberto Carlos

## RESUMO

O paracetamol possui características analgésicas e antitérmicas. É um dos medicamentos mais utilizados pela população e são comercializados no Brasil nas formas de comprimido (revestidos ou não), supositório, elixires, cápsulas, soluções, gotas e várias formas de administração, sendo a via oral mais utilizada, através da forma farmacêutica comprimidos. O objetivo deste trabalho foi realizar análises físicas em comprimidos de paracetamol de 750 mg, similar e genérico, do mesmo fabricante, e comparar os resultados com os descritos pela Farmacopeia Brasileira. Para os medicamentos serem comercializados, estes passam por testes de controle de qualidade, que têm a finalidade de garantir que o comprimido possua características adequadas para desempenhar o efeito esperado. No controle de qualidade de comprimidos devem ser submetidos aos testes destrutivos e não destrutivos, a saber: espessura, dureza, determinação de peso, friabilidade, desintegração, de acordo com as metodologias descritas na Farmacopeia Brasileira. Neste estudo, observou-se que os comprimidos testados estavam dentro dos padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

**Palavras-chave:** Paracetamol, Controle de qualidade, Análises físico-químicas

## ABSTRACT

Paracetamol has analgesic and features touch handgrips. It is one of the drugs most used by the population and is marketed in Brazil in the forms of tablet(coated or not), suppository, elixirs, capsules, solutions, drops and various forms of administration, being the most used orally, through the way pharmaceutical tablets . The aim of this study was physical analyzes in paracetamol tablets 750 mg, generic and similar, the same manufacturer, and compare the results with those described by the Brazilian Pharmacopoeia. For drugs to be marketed, they undergo testing for quality control, which are intended to ensure that the tablet has appropriate characteristics to perform the expected effect. In the quality control of the tablets should be undertaken destructive and nondestructive tests, namely, thickness, hardness, weight determination, friability, disintegration, according to the methods described in Brazilian Pharmacopoeia. In this study, it was observed that the tablets were tested within the standards established by the Brazilian Pharmacopoeia.

**Keywords:** Paracetamol, Quality Control, Physical-chemical analyzes



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|        |  |
|--------|--|
| BPF    | Boas Práticas de Fabricação              |
| DCB    | Denominação Comum Brasileira             |
| DCI    | Denominação Comum Internacional          |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| POP    | Procedimento Operacional Padrão          |
| RPM    | Rotação Por Minuto                       |
| °C     | Graus Celsius                            |
| L      | Litros                                   |
| mL     | Mililitros                               |
| min    | Minutos                                  |
| kg     | Quilogramas                              |
| mg     | Miligramas                               |
| MS     | Ministério da Saúde                      |
| Kgf    | Quilograma força                         |
| CV     | Coeficiente de Variação                  |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO.....</b>                          | <b>11</b> |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>             | <b>13</b> |
| 2.1 COMPRIMIDOS.....                            | 13        |
| 2.2 CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS.....   | 15        |
| 2.3 PARACETAMOL.....                            | 18        |
| <b>3 OBJETIVOS.....</b>                         | <b>21</b> |
| 3.1 OBJETIVO GERAL.....                         | 21        |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                  | 21        |
| <b>4 METODOLOGIA.....</b>                       | <b>22</b> |
| 4.1 DETERMINAÇÃO DA ESPESSURA E DIÂMETRO.....   | 22        |
| 4.2 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO.....             | 22        |
| 4.3 DETERMINAÇÃO DA DUREZA.....                 | 22        |
| 4.4 DETERMINAÇÃO DA FRIABILIDADE.....           | 23        |
| 4.5 DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO..... | 23        |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>            | <b>24</b> |
| 5.1 ESPESSURA E DIÂMETRO.....                   | 24        |
| 5.2 PESO MÉDIO.....                             | 24        |
| 5.3 DUREZA.....                                 | 25        |
| 5.4 FRIABILIDADE.....                           | 26        |
| 5.5 DESINTEGRAÇÃO.....                          | 26        |
| <b>CONCLUSÃO.....</b>                           | <b>28</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>          | <b>29</b> |

## INTRODUÇÃO

O paracetamol é um fármaco amplamente utilizado na terapêutica pelas suas características analgésicas e antitérmicas. É um fármaco de primeira escolha na terapia infantil, por ter poucos efeitos tóxicos, quando comparado com outros analgésicos como o ácido acetilsalicílico. Possui várias formas farmacêuticas, como soluções, comprimidos (revestidos ou não), elixires, cápsulas, supositórios, e várias formas de administração, sendo a via oral mais utilizada, através da forma farmacêutica comprimidos. (CORREA, 1991).

Dentre as formas farmacêuticas sólidas, a mais utilizada é comprimidos. No caso das fórmulas com estrutura adequada, considera-se fácil as preparações das formas farmacêuticas por compactação. Entretanto, há um grau de dificuldade relacionado à técnica de obtenção da formulação. (CASTRO et al., 2003).

Os comprimidos são classificados como formas farmacêuticas sólidas obtidas através de técnicas de compressão. Apresentam-se como formas unitárias com precisão de dose e mínima variação de conteúdo. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o comprimido é uma forma farmacêutica de dose única podendo conter um ou mais princípios ativos, devendo o mesmo apresentar todas as exigências para o controle de qualidade prescrita em monografias específicas. (BRASIL, 2005).

Quando comparados às demais formas farmacêuticas orais, os comprimidos possuem baixo custo, são produzidos em grande escala, sendo também compactáveis, leves, fáceis de embalar e de fácil deglutição, possuem precisão na dose, ótima conservação, mascaram sabores desagradáveis e apresentam volume reduzido. Por outro lado, existem desvantagens em relação a essa forma farmacêutica, pois alguns fármacos são de difícil compressão. Uma vez que molháveis, podem apresentar dissolução desfavorável, serem coesos demais, não apresentar dose específica para cada paciente. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Existem diversos tipos de comprimidos entre eles, os de ação tópica, os sublinguais, os comprimidos que passam por algum tipo de revestimento, os *pellets*, os comprimidos efervescentes, os comprimidos mastigáveis e os comprimidos vaginais. (PRISTA et al., 2003).

A forma farmacêutica comprimido deve possuir resistência mecânica suficiente para suportar choques mecânicos durante a produção, embalagem, transporte e dispensação, e sua estabilidade física e química deve ser adequada para manter suas características ao longo do tempo conseguindo desta forma ser liberado no organismo. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Para obter comprimidos com características desejáveis, devem ser realizados teste qualitativos de suas propriedades físicas e químicas, bem como testes de biodisponibilidade dos mesmos. Para conseguir boa aceitação do paciente os comprimidos também devem apresentar-se com aparência adequada, evitando falhas, fissuras, má homogeneização de conteúdo, como por exemplo, corantes, contaminações, entre outras conformidades que podem também interferir na qualidade e no controle de medicamento. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Do ponto de vista físico, o controle dos comprimidos podem ainda ser divididos em vários testes para verificar sua dureza, peso, friabilidade, espessura, desintegração e dissolução. Esses testes possuem como objetivo garantir que o comprimido permaneça íntegro, com rigidez suficiente para suportar todos os procedimentos de sua produção, e pós-produção, como o acondicionamento, o transporte, para que o mesmo apresente ideal desintegração e dissolução no organismo, exercendo sua ação terapêutica. (MOISÉS, 2005).

Considera-se a qualidade de um produto um conjunto de características e propriedades que o tornam satisfatório às necessidades dos pacientes. Tendo em vista que a avaliação da qualidade dos medicamentos é uma etapa indispensável na indústria farmacêutica. (PEIXOTO et al., 2005).

Assim, no processo de obtenção de comprimidos devem ser seguidas às Boas Práticas de Fabricação (BPF), que são normas que garantem maior segurança e eficácia do produto final. Esse procedimento visa a padronização e validação de todo processo a ser executado dentro de uma indústria farmacêutica. (MOISÉS, 2005).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 COMPRIMIDOS

Comprimido é uma forma farmacêutica de consistência sólida, obtida aglomerando-se por compressão um volume constante de partículas sólidas constituídas por um ou diversos princípios ativos, adicionados ou não, de adjuvantes. Pode apresentar-se de várias formas, como cilíndrico, lenticular, revestidos ou não revestidos, e podem também ter diferentes formas de utilização, como comprimidos de uso externo, vaginal, sublingual, efervescentes e estéreis. Apresentam várias vantagens em relação às demais formas farmacêuticas, como a solução, pois possui precisão na dose, melhor conservação, economia, boa apresentação e é de fácil deglutição. (PRISTA et al., 2003).

Apresenta também vantagens quando comparados a formas farmacêuticas sólidas, como as cápsulas, pois é uma forma inviolável, onde qualquer alteração é facilmente notada, ou seja, é considerada uma forma farmacêutica unitária com mínima variação de conteúdo, apresenta menor custo, é mais leve e compacta, permite características especiais como o comprimido gastro-resistente e de liberação prolongada. Porém alguns fármacos podem apresentar características de difícil compressão, outros possuem sabor amargo, odor desagradável, ou são sensíveis ao oxigênio e umidade, precisando assim ser encapsulados. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Os comprimidos são classificados como forma farmacêutica sólida obtida através de técnicas de compressão. Apresentam-se como formas unitárias com precisão de dose e mínima variação de conteúdo. (PRISTA et al., 2003). Segundo a ANVISA (2003), o comprimido é uma forma farmacêutica de dose única, podendo conter um ou mais princípios ativos, devendo o mesmo apresentar todas as exigências recomendadas em monografias específicas.

Quando comparados às demais formas farmacêuticas orais, os comprimidos possuem um baixo custo, são produzidos em grande escala, sendo também compactáveis, leves, fáceis de embalar e de fácil deglutição, possuem precisão na dose, ótima conservação, mascaram sabores desagradáveis e apresentam volume reduzido. Por outro lado, existem desvantagens em relação a essa forma farmacêutica, pois alguns fármacos são de difícil compressão, pouco molháveis,

apresentam dissolução desfavorável, são muito coesos, não são específicos para cada paciente, como no processo realizado para obtenção de cápsulas. Assim, em alguns casos, devem-se utilizar excipientes para conseguir produzir os comprimidos adequadamente. Existem diversos tipos de comprimidos, entre eles, os de uso externo, de ação tópica, os sublinguais, os comprimidos que passam por algum tipo de revestimento, os *pellets*, efervescentes, comprimidos mastigáveis e vaginais. (PRISTA et al., 2003).

Assim segundo Prista et al. (2003), a forma farmacêutica comprimido deve possuir resistência mecânica suficiente para suportar choques mecânicos durante a produção, embalagem, transporte e dispensação, e sua estabilidade física e química deve ser adequada para manter as características ao longo do tempo, conseguindo desta forma, ser liberado no organismo. Para obter comprimidos com características desejáveis, devem ser realizados testes qualitativos de suas propriedades físicas e químicas, bem como testes de biodisponibilidade dos mesmos. Para conseguir uma boa aceitação do paciente os comprimidos também devem apresentar-se com aparência adequada, evitando falhas, fissuras, má homogeneização de conteúdo como corantes, contaminações entre outras conformidades que podem também interferir na qualidade e no controle de medicamento. Esta forma farmacêutica deverá então apresentar ideal desintegração, dissolução, dureza, friabilidade, uniformidade de conteúdo, garantindo seu controle de qualidade e segurança do paciente.

O medicamento similar possui em sua formulação o mesmo princípio ativo, com a mesma concentração, forma farmacêutica, mesma via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência. O produto pode apresentar diferenças no tamanho, forma, embalagem, prazo de validade, rotulagem, excipientes e veículos, e deve ser vendido com um nome comercial. Já os medicamentos genéricos são produzidos após a perda da patente ou outro direito de exclusividade, sendo que este deve comprovar sua eficácia, segurança e qualidade e ser designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI). (BRASIL, 1999).

## 2.2 CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS

A qualidade dos medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também ético e moral. No campo da saúde deve ser obrigatório e não questão de competitividade entre as indústrias farmacêuticas. (BIANCHIN et al., 2012).

Durante todo procedimento para obtenção dos comprimidos devem ser seguidas às Boas Práticas de Fabricação (BPF), que são normas que garantem maior segurança e eficácia do produto final. Visa a padronização e validação de todo processo a ser executado. O comprimido deverá então ser puro, eficaz e seguro, esses requisitos são alcançados seguindo os procedimentos operacionais padrão (POP), os quais estabelecem que a qualidade do comprimido seja totalmente dependente do seguimento de todas essas operações, que podem ser divididas em: físicas, químicas e microbiológicas. (MOISÉS, 2005).

Ainda segundo Moisés (2005), as características químicas envolvem todos os processos que evitam contaminações, garantindo pureza e segurança do produto final, já as microbiológicas são dependentes do seguimento de todas as normas de higiene, qualificação profissional, instalações adequadas, boas condições de armazenamento de matéria-prima e validação dos processos a serem realizados entre outras. Do ponto de vista físico, o controle dos comprimidos podem ainda ser divididos em vários testes, a saber: dureza, peso, friabilidade, espessura, desintegração e dissolução. Esses testes possuem como objetivo garantir que o comprimido permaneça íntegro, com rigidez suficiente para suportar todos os procedimentos de sua produção, e pós-produção como acondicionamento, transportes e que ele apresenta ideal desintegração e dissolução no organismo, exercendo sua ação terapêutica. Alguns desses testes podem ser realizados no momento da compressão.

Para garantir uniformidade de teor dos comprimidos, três fatores são importantes: a distribuição uniforme do fármaco na mistura de pós ou granulado, segregação da mistura de pós ou granulação durante o processo de produção e variação do peso do comprimido. Para se obter a uniformidade, seleciona-se trinta comprimidos ao acaso e pelo menos dez destes são dosados individualmente. Nove em dez devem apresentar 85% ou menos de 115% de teor mencionado no rótulo, enquanto que o décimo comprimido não pode conter menos do que 75%, nem mais

que 125%. Se estiverem fora deste padrão, devem ser dosados individualmente os que sobram dos trinta e não devem se apresentar fora do limite (85% a 115%), porém alguns fármacos podem apresentar outras variações como, por exemplo, os antibióticos. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Para determinação do peso dos comprimidos, alguns cuidados devem ser tomados, como não pesar os comprimidos diretamente no prato da balança devendo usar papel ou qualquer outro recipiente, sempre “tarar” a balança antes da pesagem. Em geral, a balança utilizada deve apresentar-se limpa, em local adequado com poucas vibrações, deve estar nivelada e calibrada periodicamente. (MOISÉS, 2005).

O teste para determinação da variação de peso seria satisfatório para se verificar a uniformidade do teor de fármaco, se praticamente todos os comprimidos fossem constituídos de substâncias ativas, porém os excipientes constituem maior parte, sendo o teste insatisfatório. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O teste de dureza é responsável para determinar a resistência mecânica do comprimido através de um aparelho chamado durômetro. Durante esse teste, o durômetro submete o comprimido a uma pressão, até que ele se quebre, onde a força utilizada para que ele se quebre é convertida em unidade de força, sendo esse valor registrado. (MOISÉS, 2005). Geralmente a dureza do comprimido aumenta após algumas horas do processo de compressão, sendo que os lubrificantes podem também afetar a dureza do comprimido quando usados em concentrações elevadas. A partir desses testes consegue-se verificar a integridade física do comprimido frente aos demais procedimentos como drageamento, emblistagem e transporte. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A friabilidade verifica a resistência dos comprimidos frente aos atritos mecânicos, garantindo, desta forma, que eles permanecem íntegros. O aparelho utilizado nesse teste é o friabilômetro, que lança os comprimidos em uma queda livre várias vezes, durante movimentos giratórios com velocidade de 20 rpm. (rotação por minuto). (MOISÉS, 2005).

Os comprimidos devem apresentar ideal espessura, facilitando, por exemplo, alguns procedimentos como o de embalagem em blister. O teste de espessura é realizado com auxílio de um paquímetro ou micrômetro, e estes devem ser devidamente calibrados. Durante esse teste é possível identificar falhas ocorridas no processo de compressão, como comprimidos pouco espessos, podem apresentar uma dureza excessiva que por sua vez dificulta desintegração do comprimido, ou



apresentar um peso menor comprometendo desta forma a dose. Já os comprimidos mais espessos podem apresentar maior porosidade e friabilidade que os demais, além de um maior peso podendo provocar super dosagem. (MOISÉS, 2005).

É importante frisar que atenção dada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ao cumprimento das BPF de medicamentos permite o monitoramento de todo processo de fabricação. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) têm por objetivo diminuir riscos oriundos a qualquer etapa da produção de uma forma farmacêutica. (BIANCHI; SOUZA, 2012).

Os comprimidos para exercerem sua ação terapêutica no organismo, devem se desintegrados ficando na forma de grânulos, pós, sendo então dissolvidos. Para garantir esse procedimento de desintegração são realizados testes, em um aparelho constituído de seis tubos o qual são colocados os comprimidos, estes tubos são de vidro de 7,5 cm fixos em redes de mesh. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O teste de desintegração é realizado em meio aquoso, com características de um fluido biológico, em temperatura de 37°C, com movimentos ascendentes e descendentes, que promovem a desintegração dos comprimidos, apresentando o mesmo efeito do comprimido ingerido. O teste é finalizado ao apresentar total desintegração da forma sólida, anotando o tempo decorrido. Utiliza-se, então, um aparelho de dissolução para verificar o tempo necessário para esse comprimido ser dissolvido do organismo. Esse processo pode ser altamente influenciado devido à formulação utilizada, o granulado e a compressão. (MOISÉS, 2005).

É importante ressaltar que é necessário certo cuidado durante a compressão dos comprimidos, pois durante esse processo podem ocorrer certos problemas na formulação ou no próprio equipamento, como rompimento da parte superior do comprimido conhecido como *capping*. Esse desvio provoca perda de massa dos comprimidos podendo, desta forma, não mais apresentar a dose necessária. Além do processo de compressão, o *capping* pode também ocorrer durante revestimentos, ou até 72 horas após a compressão. (SILVA, 2008).

As principais causas do *capping* são: excesso de pressão durante a compressão, presença de ar na matriz da máquina, maior número de partículas menores, pouco aglutinante, granulado muito seco, presença de cristais, punções e matrizes sujas, alta velocidade de compressão. Esse desvio pode ser reparado assim que descoberta a causa do problema, realizando, por exemplo, limpeza dos equipamentos utilizados, lubrificação as punções, utilização de matrizes adequadas

evitando excesso de ar, processo de secagem ideal e de granulação e utilização de menor velocidade de compressão. (SILVA, 2008).

Ainda segundo Silva (2008), o *sticking* é um desvio que pode ocorrer durante a compressão quando os comprimidos apresentam aderência nas matrizes e punções, causando deformações no comprimido. Geralmente ocorre quando o granulado produzido é muito úmido, quando absorve umidade durante a compressão, quando se utiliza punções e matrizes riscadas, existências de folgas entre as matrizes e punções ou até mesmo devido à deficiência de lubrificante. Para evitar tal problema, deve-se também rever o processo de secagem do grânulo, evitando, desta forma, o excesso de umidade, promovendo uma adequação da concentração do lubrificante da formulação, e verificando as condições dos equipamentos utilizados.

A avaliação da qualidade dos medicamentos representa uma etapa de suma importância para a comercialização adequada. Sendo assim, o controle de qualidade de medicamentos assegura a sua credibilidade, sendo indispensável para saúde pública. (RIBEIRO, 2012).

### 2.3 PARACETAMOL

O paracetamol (4-Hidroxiacetanilida), quando não há necessidade de efeito anti-inflamatório, é um dos fármacos mais importantes, utilizados no tratamento de dores leves e moderadas. (KATZUNG, 2003). É o fármaco de primeira escolha para pacientes com úlceras ou alérgicos ao ácido acetilsalicílico. (KOROKOLVAS; BURCKHALTER, 1988). Na terapêutica infantil, comparando seus efeitos tóxicos com os de outros analgésicos, como o ácido acetilsalicílico, admite-se que o paracetamol seja a melhor alternativa. (CLISSOLD, 1986).

Quase que simultaneamente com a descoberta dos salicilatos, em 1886, a acetanilida foi introduzida como antipirético. Porém, foi considerado extremamente tóxico por formar metamoglobina (hemoglobina incapaz de transportar o oxigênio) e foi retirado da lista de fármacos oficiais. Mas, em 1893, o paracetamol foi introduzido como analgésico e antipirético, por não apresentar os efeitos tóxicos da acetanilida, desde 1977 está na lista de medicamentos essenciais. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

O paracetamol pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais,

porém não apresenta atividade anti-inflamatória, talvez pela sua dose-resposta com relação à prostaglandina envolvida nos diferentes processos de febre, dor e inflamação. (GOODMAN et al., 2003).

Segundo Katzung (2003), o paracetamol é administrado por via oral e a absorção está relacionada à taxa de esvaziamento gástrico. As concentrações sanguíneas máximas habitualmente são alcançadas em 30-60 minutos. Em crianças, os níveis máximos são obtidos após 30 minutos. (GOODMAN et al., 2003).

Katzung (2003) e Moffat (1986) sugerem que a meia vida plasmática do paracetamol é de 1,5 a 3 horas em adultos e cerca de 5 horas em recém-nascidos. Tempo de meia-vida plasmática maior que 4 horas pode indicar algum problema no fígado. O volume da distribuição é cerca de 1L/kg e o *clearance* cerca de 5mL/min/kg. No plasma, o paracetamol liga-se as proteínas plasmáticas somente em concentrações maiores que 60 µg/mL.

O paracetamol liga-se levemente as proteínas plasmáticas e é parcialmente metabolizado por enzimas microssomais hepáticas, além de ser convertido em sulfato e glucuronídeo de acetaminofeno, que são farmacologicamente inativos. (KATZUNG, 2003).

A dose habitual varia de 300 mg a 1 g por dia, em intervalo de 4 horas. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). Em caso de dor aguda e a febre, deve-se empregar 325-500 mg, 4 vezes ao dia, com doses proporcionalmente menores em crianças. (KATZUNG, 2003).

Segundo Clissold (1986), o paracetamol é capaz de aliviar dores de intensidade leve e moderada, bem como abaixar a febre por meio de efeitos diretos ao nível dos centros termorreguladores. Além disso, as atividades analgésicas e antitérmicas do paracetamol são resultantes de sua habilidade de inibir a biossíntese de prostaglandinas.

Já Katzung (2003) descreve o paracetamol como um fraco inibidor das prostaglandinas nos tecidos periféricos, não possuindo nenhum efeito anti-inflamatório significativo. Remington (2000) descreve que o efeito antipirético é produzido pela ativação do centro regulador da febre no hipotálamo.

A atividade antitérmica do paracetamol deve-se a estrutura amino benzênica, sendo que a introdução de outros radicais na hidroxila fenólica do p-aminofenol e nos grupos amino livres da anilina reduz a toxicidade sem preda da ação farmacológica. (GOODMAN et al., 2003).

O paracetamol difere da aspirina, pela ausência de propriedades anti-inflamatórias, mesmo apesar de ser equivalente a este fármaco como agente analgésico e antipirético. Não afeta os níveis de ácido úrico e tem poucas de propriedades inibidoras de plaquetas. É útil para aliviar dor de intensidade leve e moderada como cefaleia, mialgia, dor pós-parto, entre outras circunstâncias. É efetivo no tratamento de condições reumáticas envolvendo dores musculares e ósseas e em doenças acompanhadas por desconforto, dor e febre, como resfriados comuns e infecções virais. Prefere-se o paracetamol à aspirina para pacientes com hemofilia ou com histórico de úlcera péptica, bem como para aqueles em que a aspirina desencadeia broncoespasmo. O paracetamol não antagoniza os efeitos dos agentes uricosúrico, podendo ser utilizado concomitantemente com a probenecida no tratamento de gota. (REMINGTON, 2000; KATZUNG, 2003).

O paracetamol apresenta menos efeitos colaterais quando comparado com outros analgésicos como os salicilatos. (CLISSOLD, 1986). Quando administrado em doses terapêuticas, pode-se verificar, algumas vezes, leve aumento das enzimas hepáticas, na ausência de icterícia. Esse aumento é reversível quando suspende-se a utilização do fármaco. Em doses maiores, observa-se ocorrência de tonteira, excitação e desorientação. (KATZUNG, 2003).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar análises físicas em comprimidos de paracetamol de 750 mg, similar e genérico, do mesmo fabricante, e comparar os resultados com os descritos pela Farmacopeia Brasileira.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar os seguintes testes físicos: dureza, peso, friabilidade, espessura, desintegração, em comprimidos similares e genéricos de paracetamol de 750 mg, de um mesmo fabricante.

- Comparar os resultados obtidos com àqueles preconizados pela Farmacopeia Brasileira.

## 4 METODOLOGIA

Os comprimidos de paracetamol de 750 mg utilizados nesta pesquisa foram adquiridos em uma farmácia privada no centro comercial da cidade de Ariquemes, Rondônia. Todos os comprimidos eram de um mesmo laboratório, sendo um similar, caixa com 20 comprimidos, lote 0705020, com data fabricação 12/2012 e validade 12/2014, registrado no Ministério da Saúde (MS) com o número 1.0370.0094.009-1 e o outro genérico, paracetamol 750mg, caixa com 20 comprimidos, lote 0970279, com data de fabricação 09/2012, validade 09/2014, registrado com o número 1.0370.0388011-1 no MS.

Todos os testes foram realizados segundo a Farmacopeia Brasileira 4ª edição.

### 4.1 DETERMINAÇÃO DA ESPESSURA E DIÂMETRO

A espessura e diâmetro dos comprimidos foram determinados através de paquímetro devidamente calibrado, medindo separadamente 20 comprimidos, de cada tipo (similar e genérico).

### 4.2 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

Pesou-se 20 comprimidos individualmente, de cada tipo (similar e genérico), em balança analítica. O peso médio foi obtido calculando-se a média aritmética de todas as determinações, bem como os coeficientes de variação.

### 4.3 DETERMINAÇÃO DA DUREZA

A dureza foi determinada empregando-se aparelho durômetro. Foram utilizados 10 comprimidos de paracetamol, similar e genérico. Neste teste, os comprimidos devem resistir a uma força aplicada de até 3,0 Kgf.

#### 4.4 DETERMINAÇÃO DA FRIABILIDADE

Para a determinação da friabilidade dos comprimidos de paracetamol similar e genérico, empregou-se 10 comprimidos de cada. Os comprimidos, previamente pesados, foram submetidos a 100 quedas no aparelho. Após isso, foram novamente pesados e determinou-se a friabilidade de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª. edição.

#### 4.5 DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO

Na determinação do tempo de desintegração empregou-se aparelho desintegrador, no qual 6 comprimidos de cada tipo (similar e genérico) foram testados. Empregou-se água destilada como solvente e o tempo de desintegração total dos comprimidos foi medido em segundos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um medicamento que não atenda as normas de qualidade pode gerar enormes problemas para a empresa, que pode ser, desde prejuízos materiais, até cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Podendo também ocasionar transtornos ao paciente, como por exemplo, o comprometimento da saúde do consumidor. (VAZ et al., 2011).

### 5.1 ESPESSURA E DIÂMETRO

Os comprimidos, similar e genérico, mostraram linearidade nas amostras analisadas sendo, 7,1 mm de espessura e 18,9 mm de diâmetro. É importante comentar que, através da análise das medidas dos comprimidos é possível encontrar falhas no processo de compressão, que por consequência influencia na friabilidade, no peso e na concentração da dose. (MOISES, 2005).

Além disso, deve ser observado que o lote de uma determinada produção deve apresentar a mesma espessura entre os comprimidos, pois assim garantem homogeneidade de conteúdo e também adequação das embalagens. Sendo estes testes importantes principalmente no método de embalagem, onde variações excessivas na altura do produto interferem na emblistadeira. A variação da espessura tem que ser mínima um para o outro e imperceptível a olho nu, para melhor aceitação do paciente. (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; MOISES, 2006).

### 5.2 PESO MÉDIO

A determinação de peso médio de comprimidos garante uma dose terapêutica homogênea e, portanto, a sua eficácia no tratamento. Este teste pode indicar problemas no processo de produção de medicamentos, sendo este essencial para o controle de qualidade. (BRUM et al., 2012).

Os resultados do peso médio dos comprimidos similares e genéricos de paracetamol 750 mg estão representados na Tabela 1.



**Tabela 1** – Resultados da determinação do peso dos comprimidos (n=20)

| Comprimidos | Peso médio<br>(mg) | Menor peso<br>encontrado<br>(mg) | Maior peso<br>encontrado<br>(mg) | CV* (%) |
|-------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| Similar     | 827,4              | 822,0                            | 835,0                            | 0,50    |
| Genérico    | 834,15             | 823,0                            | 843,0                            | 0,67    |

\*CV = Coeficiente de Variação.

A observação da Tabela 1 mostra que todas as amostras analisadas apresentaram peso médio satisfatório, estando de acordo com o especificado pela Farmacopeia Brasileira, que recomenda uma variação de peso aceitável, para comprimidos acima de 250 mg, de até 5 %, o que ocorreu nas amostras testadas nesta pesquisa.

Brum et al. (2012), ao analisarem várias amostras de comprimidos contendo paracetamol 750 mg, chegaram a um valor de peso médio de 828,1 mg, sendo o menor peso de 817,1 mg e maior peso de 846,9 mg, variação esta também dentro do limite de 5 % estabelecido pela Farmacopeia Brasileira. É importante comentar que o teste de peso médio informa a homogeneidade por unidade do lote e estabelece uma ferramenta fundamental para o controle de qualidade na linha de produção.

### 5.3 DUREZA

A dureza é um teste de resistência mecânica. É o teste oficial dentro da Farmacopeia Brasileira que permite determinar a resistência dos comprimidos ao esmagamento ou ruptura, sendo um teste somente informativo. A resistência é medida em Kilogramas-Força (Kgf) e não deve ser inferior ao valor de 3,0 Kgf. Nesta pesquisa, todos os comprimidos apresentaram resistência superior a 3,0 Kgf, estando de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. Durante a produção, determinações de dureza são realizadas a fim de verificar a necessidade de ajustes de pressão na máquina de compressão. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1988).

#### 5.4 FRIABILIDADE

O peso inicial dos comprimidos de paracetamol similar foi de 8.255 mg e, após 5 minutos no aparelho, o peso encontrado foi de 8.228 mg, a perda foi de 0,027 mg, ou seja, 0,33 %. Já os comprimidos genéricos apresentaram peso total de 8.329 mg e, após passar pelo aparelho, o peso encontrado foi de 8.313 mg, com uma perda de 0,016 mg, ou seja, 0,20 %. Vale salientar que nenhum comprimido apresentou-se quebrado ou rachado. Assim, tanto os comprimidos similares quanto os genéricos apresentaram-se dentro dos valores especificados pela Farmacopeia Brasileira (1988), que é de uma perda inferior a 1,5 % do peso dos comprimidos.

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica. A friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, portanto, é um parâmetro de grande importância para verificação da resistência dos comprimidos quanto à perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, e até mesmo o manuseio pelo paciente. (PEIXOTO et al., 2005; GIL, 2007).

É importante ressaltar que os comprimidos estão sujeitos aos atritos durante a produção, embalagem, transporte, distribuição e manuseio do paciente. Sendo assim é essencial que os comprimidos resistem ao esmagamento possuindo uma pequena friabilidade e dureza adequada. (PEIXOTO et al., 2005).

#### 5.5 DESINTEGRAÇÃO

Segundo a Farmacopeia Brasileira (1988), a desintegração é definida, para os fins deste teste, como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (cápsula ou comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanecem na tela metálica do aparelho de desintegração. Para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Assim, a desintegração de comprimidos afeta diretamente a ação terapêutica do fármaco e não deve ser superior a 30 minutos.

Após a realização do teste de desintegração dos comprimidos, similar e genérico, verificou-se que os comprimidos similares sofreram a desintegração após 3 minutos e 18 segundos e os genéricos após 3 minutos e 11 segundos estando dentro dos limites aceitos pela Farmacopeia Brasileira (1988).

Em um estudo realizado por Bianchi e Souza (2012), no qual buscou se avaliar os parâmetros físicos de comprimidos de ibuprofeno, os autores verificaram que estes atendiam as especificações de qualidade para, peso médio, espessura e diâmetro, dureza, friabilidade e desintegração. Resultado que pode ser considerado semelhante ao deste estudo.

## CONCLUSÃO

Nas análises físicas realizadas para os comprimidos genéricos e similares de paracetamol de 750 mg, a saber: espessura e diâmetro, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração, observou-se que todos estavam dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira, demonstrando o alto padrão de qualidade da indústria farmacêutica nacional.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V. **Pharmaceutical dosage forms and delivery systems**.6.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 55-225, 1995.

BIANCHI, C.; SOUZA, B. Monitoramento do processo de compressão de ibuprofeno utilizando controle estatístico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n.2, 255-265, 2012.

BIANCHIN, E. D., et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 2, 491-498, 2012.

BRASIL. Resolução (RE) n.899, de 29 de maio de 2003. **Guia Para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**. Brasília, 2003.

BRUM, C. B., et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. V. 33 n. 3, 373-378, 2012

CASTRO, A. D. Efeito da Concentração do Amido de Milho na Liberação de Paracetamol de Comprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n 3, 289-297, 2003.

CLISSOLD, S. P. Paracetamol and phenacetin. **Drugs**, Auckland, v. 32, n. 4, p. 45-59, 1986.

DEF. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas**. 32. ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2012. p. 35.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. 5. Ed. Brasília, 2010. v. 1-2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Lei nº. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. **Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/ft>>. Acesso em: 24 jun. 2013.

GOODMAN, L. S.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRG, L.E. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, p.450-478, 2003.

KATZUNG, B. G. (Ed.). **Farmacologia básica & clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. KOROLKOVAS et al. **Química Farmacêutica**. 5 ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1988.

KOROLKOVAS, et al. **Química Farmacêutica**. 5 ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1988.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. v. 2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

MOFFAT, A .C.; JACKSON, J. V.; MOSS, M. S; WIDDOP, B., GREENFIELD; E.S, eds. **Clark's Isolation and identification of drug in pharmaceuticas, body fleids, and post morten material**. 2. ed. London; Pharmaceutical Press, 1986. 1233p.

PEIXOTO, M. M., et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, v.16, n. 13/14, p. 69-73, 2005.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J. S. **Tecnologia farmacêutica**. v.1. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

REMYN'TON'S. **The Science and practice of pharmacy**. 20.ed. Easton-mack, 2000.

RIBEIRO, V. Controle de qualidade de medicamentos anti-hipertensivos similares comercializados em farmácias de Imperatriz, MA, Brasil. **Cad. Pesq.**, São Luís, v. 19, n. 1, 69-71, 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

VAZ, A. D.; VILELA, C. M.; ANDRADE, W. S. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo – MG. **Farmácia & Ciência**, v.2, p.01-09, 2011.