



DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PARACETAMOL EM MEDICAMENTOS GENÉRICOS E REFERÊNCIA PELA TÉCNICA DE ESPECTROFOTOMETRIA UV-Vis

Sidinéia Gimenes, sidineia.gimenes@edu.unipar.br
Valdinéia Andreia Schäfer, valdineia.schafer@edu.unipar.br
Adriana Dias Martins Ferrarezi, adridias@prof.unipar.br

RESUMO: Este trabalho tem como objetivo analisar o teor de princípio ativo em comprimidos de paracetamol de 750 mg, em apresentações comerciais (referência e genérico), comercializados nas farmácias do município de Toledo/PR. O método utilizado para as análises foi a espectrofotometria UV-Vis. Os resultados mostram que os teores de paracetamol nas amostras analisadas encontram-se entre 95 e 105%, estando estas variações dentro dos limites de aceitação estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conclui-se com este estudo que as análises realizadas atendem aos padrões de qualidade no quesito teor de princípio ativo, tanto para o medicamento de referência quanto para os medicamentos genéricos comercializados em farmácias do município de Toledo/PR.

Palavras-chave: Paracetamol, princípio ativo, espectrofotometria UV-Vis.

1. INTRODUÇÃO

A legislação brasileira através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301 de 21 de agosto de 2019, determina que todo estabelecimento produtor de medicamentos deve possuir um controle de qualidade separado da linha de produção e dos demais departamentos envolvidos na fabricação dos fármacos (BRASIL, 2019). O controle de qualidade de medicamentos deve seguir rígidos parâmetros, pois, trata-se de produtos com características legais e éticas comprometidas com a saúde do consumidor, cuja qualidade deve ser obrigatória (GIL; GONÇALVES; FIGUEIREDO, 2010). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina que produtos que apresentem desvios de qualidade devem ser interditados, tendo sua distribuição e comercialização proibidas (PINTO; KANEKO; PINTO, 2010).

De acordo com a Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, para ocorrer a intercambialidade entre medicamento genérico e referência é necessário que os mesmos possuam equivalência terapêutica entre si (s.n.t.). A equivalência farmacêutica busca comparar diferentes medicamentos que contenham o mesmo fármaco, em formas farmacêuticas iguais, podendo variar somente quanto aos excipientes. Sua determinação é baseada em testes físicos e físico-químicos, cujos resultados referem-se à equivalência terapêutica e implicam diretamente sobre a biodisponibilidade e bioequivalência destes produtos (ALMEIDA, 2012; STORPIRTIS, et al. 2004).

Segundo Sebben (2010), o paracetamol tem sido um medicamento muito utilizado pela população, devido ser de venda livre e podendo ser encontrado em diversas formas farmacêuticas, como: solução oral, comprimidos, cápsulas e xaropes. A grande utilização deste medicamento é devido ao mesmo exercer atividades antipiréticas (que ou o que combate a febre, abaixa a temperatura do corpo) e analgésicas.

Carvalho e colaboradores (2008) em seus estudos, verificaram que a solução oral de paracetamol é a mais adequada para a administração em crianças, na faixa etária de 0 à 5 anos, reduzindo sintomas como: dores de cabeça, febre, dor de dente e resfriados. Além de muito utilizado em crianças, mulheres grávidas também fazem de sua utilização, por este medicamento não apresentar riscos teratogênicos, podendo ser utilizado com segurança durante a amamentação. (SANTOS et al., 2009)

O método de espectrofotometria de absorção no UV-Vis é muito utilizado para se realizar o doseamento de princípios ativos em medicamentos. Segundo Silva et al, 2009, esta técnica baseia-se na absorção de luz pela amostra e tem como princípio a relação direta existente entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância. Por meio desta técnica, compararam a quantidade de princípio ativo no medicamento paracetamol genérico em relação a quantidade do medicamento referência, podendo assim verificar se os fabricantes do paracetamol genérico cumpriram com os requisitos propostos pelo compêndio oficial.

O presente trabalho tem como objetivo verificar, se os fabricantes de formas farmacêuticas contendo paracetamol de 750 mg, na forma de comprimido (referência e genérico), atendem aos requisitos da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, no que se refere ao Controle de Qualidade em relação ao teor do princípio ativo no medicamento. O método utilizado para as análises foi a espectrofotometria Uv-Vis. A forma farmacêutica do comprimido é a que mais apresenta desvios na qualidade, justificando-se assim sua escolha como objeto de estudo, além do paracetamol ser um medicamento que está incluso na lista de medicamentos “essenciais” (RENAME) (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008; PINTO; KANEKO; PINTO, 2010)

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O medicamento paracetamol (Figura 1) pode ser encontrado nas drogarias como Tylenol (referência) e como medicamentos genéricos, denominado paracetamol (acetaminofeno). O paracetamol é um medicamento analgésico (que combate a dor) e antipirético (que combate a febre), indicado em adultos ou menores acima de 12 anos para a redução de febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, como por exemplo: dores associadas a resfriados comuns, dor de cabeça, dor no corpo, dor nas costas, dores musculares, dores leves associadas a artrites e cólicas menstruais. MORESCO, A.; ORTIZ, J. C. (2017)

O paracetamol é um medicamento de venda livre que pode ser comprado sob a forma de xarope, gotas, supositórios ou comprimidos. Em geral, as doses podem ser administradas de 3 a 5 vezes por dia. Também pode ser encontrado em associação com outros medicamentos, como codeína, tramadol, fenilefrina e ácido acetilsalicílico. É um medicamento com baixa incidência de efeitos colaterais, quando respeitada a dosagem máxima, sendo ela de 4000 mg por dia. (PINHEIRO, DR. P.2020)

Ainda segundo Pinheiro (2020), o uso de doses excessivas, acima das doses recomendadas (superdose) pode causar danos ao fígado. Os principais sintomas de intoxicação pelo paracetamol são perda de apetite, náuseas, vômitos, mal-estar, fraqueza, sudorese intensa (transpiração).

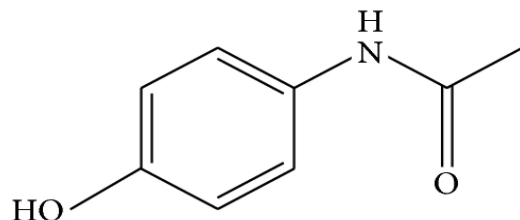


Figura 1. Estrutura química do Paracetamol
MORESCO, A.; ORTIZ, J. C. (2017)

O método de espectrofotometria de absorção no UV-Vis se baseia na absorção de luz pela amostra que tem como princípio a relação direta existente entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância a ser analisada, sendo estas diretamente proporcionais. MORESCO, A.; ORTIZ, J. C., (2017). Esta técnica é amplamente aplicada na detecção e na quantificação de fármacos em formulações farmacêuticas, sendo utilizada principalmente no controle de qualidade de indústrias farmacêuticas, pois essa ferramenta cumpre com requisitos essenciais e importantes para as análises de rotina como rapidez nos resultados, além de baixo custo operacional e confiabilidade dos resultados. JUNIOR, E. J.A.G.; ROEDER, J.S.; OLIVEIRA, K. B.L.; FERREIRA, M. P.; SILVA, J. G. DA. (2017)

Dentre os tipos de medicamentos encontram-se aqueles conhecidos como referência, genéricos ou similares. De acordo com a Lei 9787/99, os medicamentos de referência são muito conhecidos como o medicamento de marca, e é normalmente um medicamento inovador, cuja qualidade e eficácia foram comprovadas cientificamente, sendo registrado no Ministério da Saúde, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O laboratório que desenvolve este medicamento tem o direito de produzi-lo e de vendê-lo com exclusividade durante 20 anos, isso quer dizer, que tem o direito sobre a patente. Geralmente, só depois de vencida a patente, outros fabricantes podem produzir o remédio. Na sua embalagem tem o nome comercial do medicamento ou seja nome próprio criado pelo laboratório. (http://www.dhnet.org.br/dados/cartilhas/a_pdf/114_cartilha_direito_medicamentos.pdf-a cessado em 28/01/2020)

Quanto aos medicamentos genéricos, são aqueles que apresentam exatamente o mesmo princípio ativo que o medicamento referência, e que é assegurado sua qualidade e eficácia por testes apresentados para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na embalagem, por lei, eles devem ser identificados com uma tarja amarela, contendo a letra G evidente e a inscrição “Medicamento Genérico”, para facilitar aos consumidores. Essas embalagens estão identificadas pelo princípio ativo e não por nome próprio criado pelo laboratório. O remédio genérico além de ter um preço acessível ele tem uma ótima qualidade.

Por fim, o medicamento similar apresenta as mesmas características que o remédio de marca, porém, podendo substituir o medicamento referência, após serem submetidos a testes para comprovar a sua equivalência. Na embalagem são utilizados nomes comerciais ou de marca. Hoje existe uma lista na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do remédio similar que tem a mesma equivalência que o remédio referência.

Por meio de testes físico-químicos realiza-se o teste de equivalência, onde se é possível comparar o medicamento genérico e o de referência. Se não houver comprometimento da equivalência farmacêutica entre esses medicamentos, aceita-se que o medicamento genérico não tenha a mesma formulação e processo de fabricação.

Segundo Silva (2019), o teste de doseamento envolve a determinação do teor de princípio ativo no medicamento. Análises de identificação espectrométricas, como: ultravioleta (UV), visível (VIS), infravermelho médio (MIR) e infravermelho próximo (NIR) podem ser utilizadas para este fim.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Amostras

As amostras de comprimidos de paracetamol, na dosagem de 750 mg, foram adquiridas nas farmácias da cidade de Toledo/PR e posteriormente encaminhadas ao laboratório, ficando acondicionadas e armazenadas à temperatura ambiente até o momento de serem analisadas. As amostras adquiridas foram referentes a uma amostra do medicamento de referência, que foi designada pela letra A, neste trabalho, e três amostras do medicamento genérico, as quais foram pelas letras B, C e D. O teor do paracetamol foi determinado pelo método de espectrofotometria UV-Vis, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 6ª Ed.

3.2 Doseamento do Princípio Ativo

O teste de doseamento é utilizado para determinação da quantidade de princípio ativo que está presente no fármaco. Para a realização dos testes, os comprimidos das referidas amostras foram pesados e triturados, dissolvidos em solução. Os ensaios de doseamento para avaliar o teor do princípio ativo do medicamento foram realizados em triplicata e de acordo com as metodologias preconizadas na Farmacopéia Brasileira 6ª Ed, onde a leitura de absorbância das soluções foram realizadas em espectrofotômetro UV, em 257 nm. Segundo a metodologia utilizada, as amostras analisadas deverão ter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada de Paracetamol.

O preparo das amostras encontra-se na Farmacopéia Brasileira 6ª Ed, na parte de Insumos farmacêuticos e especialidades. Amostras foram preparadas da seguinte maneira: Pesados e pulverizados 20 comprimidos. Transferiu-se a quantidade do pó equivalente a 150 mg (ou 0,15 g) de paracetamol para balão volumétrico de 200 mL. Adicionado 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, 100 mL de água, agitado mecanicamente por 15 minutos e completado o volume com água. Homogeneizado e filtrado em papel filtro. Diluído 10 mL do filtrado para 100 mL com água. Transferiu-se 10 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionando 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completado o volume com água. Obtendo - se a concentração final de 0,0075 mg/ml. O preparo da solução padrão foi feito na mesma concentração e na mesma proporção de reagentes que a amostra. Medindo as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm e foi utilizado o hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero.(Farmacopéia Brasileira 6ª Ed)

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos antes de chegarem ao consumidor final, é necessário a realização de alguns testes físico-químicos para verificar se estes medicamentos se encontram de acordo com as especificações estabelecidas pela ANVISA. Estas análises como, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e a determinação do teor do princípio ativo deste medicamento são necessárias, pois controle de qualidade tem a finalidade de garantir a pureza, segurança e eficácia dos mesmos.

Estudos relatam que a concentração de princípio ativo abaixo da concentração indicada na fórmula do medicamento traz drásticas consequências em relação à eficácia do mesmo, assim como, concentração do princípio ativo maior que a permitida na formulação, representa sérios riscos de intoxicação ao paciente.

Os resultados obtidos referentes ao doseamento de paracetamol nos medicamentos de referência e genéricos encontram-se na tabela 1, abaixo.

Tabela 1: Resultados obtidos do teor de paracetamol para as amostras A, B, C e D.

RESULTADOS DAS AMOSTRAS PARACETAMOL 750 MG POR ESPECTROFOTOMETRIA						
LABORATÓRIO	REFERÊNCIA A	ÁREA ATIVO	TEOR	MÉDIA TEOR %	DPR (%) ¹	ERA(%) ²
AMOSTRA 1		0,5240	100,11	99,35	1,00	1,88
AMOSTRA 2		0,5164	98,59			
AMOSTRA 3		0,5155	98,25			
LABORATÓRIO	GENÉRICO B	ÁREA ATIVO	TEOR	MÉDIA TEOR %	DPR	ERA
AMOSTRA 1		0,5289	100,53	99,96	1,23	1,34
AMOSTRA 2		0,5112	99,40			
AMOSTRA 3		0,5240	101,88			
LABORATÓRIO	GENÉRICO C	ÁREA ATIVO	TEOR	MÉDIA TEOR %	DPR	ERA
AMOSTRA 1		0,5320	102,44	101,49	1,93	1,99
AMOSTRA 2		0,5222	100,53			
AMOSTRA 3		0,5452	104,48			
LABORATÓRIO	GENÉRICO D	ÁREA ATIVO	TEOR	MÉDIA TEOR %	DPR	ERA
AMOSTRA 1		0,5219	99,09	99,17	0,41	0,78
AMOSTRA 2		0,5236	99,26			
AMOSTRA 3		0,5269	99,87			

¹ DPR - Desvio Padrão Relativo

² ERA - Erro Relativo Absoluto

Calculado a quantidade de teor do C₈H₉NO₂ (Paracetamol) nos comprimidos a partir das

$$Teor : \frac{FR a}{FR p} \times P (\%)$$

leituras obtidas pela fórmula , onde FR a é o fator resposta da amostra, FR p é o fator resposta do padrão e P (%) é o teor do padrão.

$$FR : \frac{Abs}{C a}$$

Calculado o fator resposta pela fórmula , onde Abs é a absorbância e a C a é a concentração da amostra.

Analisando os dados obtidos nas análises dos medicamentos, pôde-se observar que o teor mínimo de paracetamol encontrado foi de 98,25% e máximo de 104,48%. Esses resultados encontram-se de acordo com os dados da farmacopeia, onde preconiza que o teor de paracetamol em comprimidos esteja entre 95 a 105%. Os teores encontrados nestes medicamentos demonstram que a quantidade de princípio ativo está de acordo com os dados declarados no rótulo pelo fabricante.

Pode-se verificar que os resultados obtidos nas amostras dos medicamentos referência e do genéricos obteve uma pequena variação entre elas, essa variação pode ter vários fatores que levam a este resultado, entre eles podem estar a pesagem, variação da balança analítica, o ajuste de menisco do balão volumétrico influencia muito no resultado final, pois uma gota a baixo ou acima do mesmo influencia muito, a agitação mecânica pode não ter sido o suficiente, entre outros fatores que são investigados caso a caso. Comparando o desvio padrão relativo (DPR) do teor entre as médias dos laboratórios A, B, C e D, obteve-se o valor de 1,05% de DPR entre elas.

5. CONCLUSÃO

Ao realizar o comparativo entre os medicamentos do laboratórios de referência (A) e dos medicamentos genéricos (B, C e D) em relação aos teores de Paracetamol em comprimidos 750 mg pela técnica de espectrofotometria UV-Vis, observou-se que o desvio padrão relativo (DPR) do teor entre as médias dos laboratórios foi de 1,05%, sendo assim as formulações comercializadas nas farmácias do município de Toledo-PR, são equivalência entre eles. Sendo assim, esses medicamentos podem ser utilizados garantindo a eficácia dos mesmos.

6. REFERÊNCIAS:

BRASIL.Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019 - Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos.

CARVALHO, D. C; TREVISOL, F. S; MENEGALI, B. T. et al. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. Ver. Paul Pediatr, v.26, n.3, p.238-244,2008.

JUNIOR, E. J.A.G.; ROEDER, J.S.; OLIVEIRA, K. B.L.; FERREIRA, M. P.; SILVA, J. G. DA, Validação de Método Analítico para a Quantificação de Paracetamol em Solução Oral por Espectrofotometria no UV - Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (4), 1747-1759. Data de publicação na Web: 26 de junho de 2017

MORESCO, A.; ORTIZ, J. C.; A utilização da espectrofotometria - UV para doseamento Paracetamol matéria - prima. 6 A 10 DE NOVEMBRO DE 2017.

PINHEIRO, DR. P.- Paracetamol: indicações, doses e apresentações - MD. SAÚDE, 28/10/2020.

SANTOS, G. N; ARAGÃO, C. C. V; FURLAN, C. M. estudo da estabilidade acelerada de solução oral de paracetamol 200mg/ml, distribuída no sistema único de saúde – sus. Rev. Bras. de Ciências da Saúde, ano VII, n. 22, p.15-22, 2009.

SEBEN, C. V; LUGOCH, W. R; SCHLINKER, S. C. et al Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. J. Bras. Patol. Med. Lab, v. 46, n. 2, p.143-148, 2010.

Farmacopéia Brasileira 6ª Ed

(http://www.dhnet.org.br/dados/cartilhas/a_pdf/114_cartiha_direito_medicamentos.pdf-acessado em 28/01/2020)

Determination of Paracetamol Content in Medicines Generics and Reference by the Technique of UV-Vis Spectrophotometry.

ABSTRACT: This work aims to analyze the active ingredient content in 750 mg paracetamol tablets, in commercial presentations (reference and generic), sold in pharmacies in the city of Toledo/PR. The method used for the analyzes was the UV-Vis spectrophotometry. The results show that the levels of paracetamol in the analyzed samples are between 95 and 105 %, and these variations are within the acceptance limits established by the National Health Surveillance Agency. It is concluded with this study that the analyzes performed meet the quality standards in terms of active ingredient content, both for the reference drug and for generic drugs sold in pharmacies in the city of Toledo/PR.

KEYWORDS: Paracetamol, active principle, UV-Vis Spectrophotometry.