

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR – MG

CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA

LAILLA CRISTINA BATISTA BARRETO

**CONTROLE DE QUALIDADE DAS ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DO
PARACETAMOL**

FORMIGA – MG

2017

LAILLA CRISTINA BATISTA BARRETO

CONTROLE DE QUALIDADE DAS ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DO
PARACETAMOL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Engenharia Química do UNIFOR – MG,
como requisito para obtenção de título de bacharel
em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Me. Antônio J. dos Santos Júnior

FORMIGA – MG

2017

B273 Barreto, Lailla Cristina Batista.
Controle de qualidade das análises físico-químicas do Paracetamol /
Lailla Cristina Batista Barreto. – 2017.
45 f.

Orientador: Antônio J. dos Santos Júnior.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia
Química)-Centro Universitário de Formiga-UNIFOR, Formiga,
2017.

1. Controle de qualidade. 2. Paracetamol. 3. Indústria farmacêutica.
I. Título.

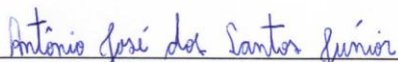
CDD 661

Laila Cristina Batista Barreto

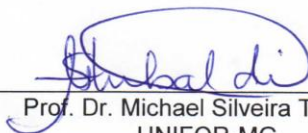
CONTROLE DE QUALIDADE DAS ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DO
PARACETAMOL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Engenharia Química do UNIFOR – MG,
como requisito parcial para obtenção de título de
bacharel em Engenharia Química.

BANCA EXAMINADORA



Prof. M.e Antônio J. dos Santos Júnior
Orientador



Prof. Dr. Michael Silveira Thebaldi
UNIFOR-MG



Prof. Neylor Maxalister Ribeiro Vieira
UNIFOR-MG

Formiga, 31 de outubro de 2017

"Determinação coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho." (Dalai Lama)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter me dado força para superar todas as dificuldades encontradas ao longo desses anos.

Ao meu orientador Prof. Me. Antônio J. dos Santos Júnior, pela dedicação .

Aos meus colegas de trabalho da empresa JRW AMBIENTAL, pela colaboração e apoio.

Aos amigos da “Turma do Fundão”, por sempre tornarem os meus dias acadêmicos mais felizes e descontraídos.

Aos meus pais, meu namorado e toda a minha família, pelo companheirismo, paciência e compreensão.

RESUMO

O controle de qualidade dentro da indústria farmacêutica consiste em um conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos, para que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia terapêutica e inocuidade estabelecidas por entidades como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e sigam as normas estabelecidas pelas RDCs antes de serem liberados no mercado. Os medicamentos no Brasil são classificados em de referência, similar, genérico e magistral. No presente trabalho foram analisados medicamentos de referência e genéricos com o intuito de avaliar a qualidade físico-química de comprimidos do Paracetamol 750 mg produzidos por três indústrias farmacêuticas distintas e comercializados em drogarias do município de Divinópolis-MG. Para tal, foram realizados testes físico-químicos (determinação de peso, pH e teste de dessecação) de acordo com a Farmacopéia Brasileira, V edição (2010), volumes I e II. As amostras foram nomeadas, sendo, A, B e C. De acordo com os testes realizados todas as amostras apresentaram conformidade, cumprindo com os requisitos de qualidade realizados.

Palavras Chave: Controle de qualidade. Paracetamol. Indústria farmacêutica

ABSTRACT

The quality control inside of the pharmaceutical industry consists of a set of measures to verify the quality of each batch of medicinal products to satisfy the standards of activity, purity, therapeutic efficacy and safety, established by entities such as the National Sanitary Surveillance Agency and follow the rules established by RDCs before will being released on the market. The medicines in Brazil are classified in of reference, similar, generic and masterly. In the present study, reference and generic drugs were analysed with the purpose of evaluating the physical-chemical quality of Paracetamol tablets (750 mg) produced by three different pharmaceutical industries and marketed in drugstores from Divinópolis-MG. For that, physical-chemical tests were performed (determination of weight, pH and desiccation test) according to Brazilian Pharmacopoeia, V edition (2010), volumes I and II. The samples were renamed, being, A, B and C. According to the tests performed, all the samples showed compliance, complying with the quality requirements.

Keywords: Quality Control. Paracetamol. Pharmaceutical industry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmula Química do Paracetamol.....	25
Figura 2 - Síntese do Paracetamol.....	27
Figura 3 - Segundo modelo químico da síntese do Paracetamol.....	28
Figura 4 - Gráfico com os valores do peso (massa) dos comprimidos da amostra A	35
Figura 5 - Gráfico com os valores do peso (massa) dos comprimidos da amostra B	36
Figura 6 - Gráfico com os valores do peso (massa) dos comprimidos da amostra C	37

LISTA DE TABELAS

Quadro 1- Estão citadas algumas legislações e resoluções federais que dão suporte legal às ações de farmacovigilância no Brasil	19
Tabela 3 - Valores do peso (massa) (g) dos 20 comprimidos da amostra A, assim como o seu peso médio (g), limite de variação aceitável (g) $\pm 5,0\%$ e o desvio padrão.	34
Tabela 4 - Valores do peso (massa) (g) dos 20 comprimidos da amostra B, assim como o seu peso médio (g), limite de variação aceitável (g) $\pm 5,0\%$ e o desvio padrão.	35
Tabela 5 - Valores do peso (massa) (g) dos 20 comprimidos da amostra C, assim como o seu peso médio (g), limite de variação aceitável (g) $\pm 5,0\%$ e o Desvio Padrão.....	36
Tabela 6 - Valores de pH e desvio padrão, das amostras A; B; e C.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO	14
2.1	Objetivo geral	14
2.2	Objetivos específicos.....	14
3	JUSTIFICATIVA.....	Erro! Indicador não definido.
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
4.1	A Indústria Farmacêutica no Brasil	15
4.2	Controle de Qualidade	21
4.3	Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica	22
4.4	História do Tylenol	25
4.5	Síntese do Paracetamol	27
4.6	Controle de qualidade físico-químico.....	28
4.6.1	Peso médio	28
4.6.2	Friabilidade	29
4.6.3	Desintegração.....	30
4.6.4	Dissolução	30
4.6.5	Perda por dessecação	30
4.6.6	Dureza	30
4.6.7	pH	31
5	MATERIAIS E MÉTODOS	32
5.1	Peso Médio	32
5.2	Perda por dessecação	32
5.3	pH	33
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6.1	Peso Médio	34

6.2	Perda por dessecação	37
6.3	pH	38
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

Os processos de fabricação de medicamentos são fiscalizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que possui como objetivo promover a proteção da saúde coletiva de uma população, através de controles sanitários da comercialização e das condições do processo produtivo de um medicamento, dentre outros. Os processos de produção de um medicamento são descritos na Farmacopéia Brasileira, esta, por sua vez, possui como base a Farmacopéia Americana. Para ser comercializado, um fármaco deve ter a autorização da Anvisa. Para isso, ele deve ter sido fabricado com base na Farmacopéia e seguir todos os procedimentos de validação, fabricação e ter o devido controle de qualidade (LEITE, 2014).

O controle de qualidade consiste em normas que possuem como objetivo verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas. A não conformidade representa um conjunto de atribuições para a empresa que podem acarretar além de prejuízos decorrentes do trabalho que deve ser refeito, a perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto (PEIXOTO et al., 2005).

A crescente demanda de medicamentos e o desenvolvimento da indústria farmacêutica fizeram com que a preocupação com um controle de qualidade acerca dos medicamentos aumentasse. Os medicamentos promovem a prevenção, tratamento e algumas vezes até a cura das doenças. Sendo assim, a preparação de um medicamento é de suma importância para a qualidade de vida da humanidade. Nas etapas de preparação e industrialização, é preciso ter um controle de garantia da qualidade de todos os produtos. Principalmente para obtenção da matéria-prima, onde é encontrado o princípio ativo. O controle de qualidade é diferenciado para cada medicamento e depende de cada empresa, garantindo a sua ascensão no mercado ou não.

A qualidade deve ser redobrada na hora da produção dos medicamentos e produtos industrializados, bem como na obtenção da matéria-prima para diminuir e descartar erros na hora da produção, que possam colocar em risco a vida do consumidor.

As análises realizadas são simples e, na maioria das vezes, são realizadas por laboratórios terceirizados. Geralmente as empresas fornecedoras das matérias primas são qualificadas e acreditadas, porém, algumas vezes este fator não é suficiente. A realização de análises das matérias-primas obtidas é um fator crucial para a garantia de qualidade do produto final.

A indústria farmacêutica cada vez mais está se aprimorando, investindo em novas pesquisas e técnicas para melhor atender os consumidores. Dessa forma, ela busca cumprir com a função na melhora/cura do paciente que consome seus produtos.

Dentre os tipos de medicamentos documentados, há os de referência e os genéricos, que são consumidos em larga escala. De acordo com a Lei 9787/99, medicamento de referência é um produto inovador no qual o fabricante desenvolveu a formulação e a forma farmacêutica adequada à via de administração, bem como o interesse terapêutico, estabelecendo e validando os processos de fabricação. Além disso, este foi registrado na ANVISA, a qual comprovou cientificamente a segurança e qualidade do produto a ser comercializado no país (BRASIL, 1999).

O medicamento paracetamol ou acetaminofeno. É um analgésico-antipirético derivado do p-aminofenol que possui ação antipirética alta, analgésica média e anti-inflamatória baixa. Atualmente é um dos analgésicos mais utilizados, principalmente em pediatria, porém é muito perigoso para o fígado devido ao seu alto potencial hepatotóxico (TAGLIATI, 2008).

A avaliação do controle de qualidade dos medicamentos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do fármaco para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (PEIXOTO et al., 2005).

Caso haja alguma falha na fabricação de um medicamento o controle de qualidade é eficaz para eliminar esses chamados “erros”, para que não haja problemas futuros com a população que irá consumir o medicamento.

Visando minimizar esses riscos inerentes a produção farmacêutica, uma abordagem mais moderna vem sendo adotada, que inclui o conceito de pró atividade, prevenção, responsabilidade compartilhada, integração, controle do processo de produção e aplicação da análise de risco, uma vez que seus princípios e técnicas permitem diagnosticar os problemas e definir soluções específicas e eficientes (FAO; WHO, 2005).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Realizar ensaios de controle de qualidade em cápsulas de Tylenol, para verificar se o medicamento comercializado está em conformidade com os parâmetros estabelecidos na Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Analisar os parâmetros, em cápsulas de paracetamol adquiridas no comércio.
- ✓ Parâmetros: Determinação de peso; Perda por dessecação; pH.
- ✓ Comparar os valores dos parâmetros analisados para o paracetamol com aqueles preconizados pela Farmacopeia para este medicamento.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A Indústria Farmacêutica no Brasil

Na década de 1920, a indústria farmacêutica no Brasil deu os seus primeiros passos, quando os laboratórios nacionais começaram a ser instalados, mas principalmente, a partir dos anos 1930 que a produção local se iniciou, porém de forma minimizada. A manipulação de substâncias de origem animal e vegetal era de certa forma limitada, pois dependiam de insumos advindos de outros países (BASTOS, 2005).

No decorrer da II Guerra Mundial, perante as restrições impostas à importação, a indústria nacional intensificou a produção de medicamentos, já que os principais países exportadores de medicamentos estavam envolvidos no conflito. No entanto, a maior parte das matérias-primas e dos bens de capital utilizados era adquirida de empresas de outras nações, como dos Estados Unidos (PRADO, 2008).

Não existia uma participação significativa do governo, no sentido de expandir o setor nacionalmente, antes da década de 1960. Porém, a partir da década de 1960, alguns projetos foram iniciados, pretendendo a diminuição da dependência em relação aos produtores estrangeiros, principalmente no que diz respeito à matéria-prima que eram importadas de países estrangeiros. Entretanto, muitas dessas iniciativas ficaram apenas no papel (FRANÇOSO, 2011).

Outro projeto governamental foi a implantação da Companhia de Desenvolvimento Tecnológico (Codetec), criada em 1976, como empresa privada, mas inserida em prioridades estabelecidas pelo governo (BERMUDEZ, 1994).

O Brasil passou por profundas transformações, nos anos de 1990, dentre as quais, abertura comercial e financeira, consolidação monetária e programa de privatização, que provocaram a reformulação industrial no país, diante de um contexto internacional de aceleração do processo de globalização produtiva e financeira (PRADO, 2008). E não podia ser diferente com a indústria farmacêutica, que também sofreu impactos desse novo ambiente competitivo e institucional, que se formava no período. Radaelli (2003) e Frenkel (2001) evidenciam que a indústria farmacêutica foi uma das que mais sofreu transformações, devido à política macroeconômica implementada e ao forte conflito institucional na qual foi submetida,

com a eliminação do controle de preços, fim de incentivos que eram presentes na década anterior, inserção dos produtos farmacêuticos na legislação patentária e introdução dos genéricos no mercado.

Após o famoso incidente com a Talidomida em 1961, atividades relacionadas à Farmacovigilância passaram a ser levadas mais a sério. A Talidomida começou a ser utilizada no ano de 1957, e em pouco tempo foi relacionada com uma anomalia que causava graves malformações congênitas em recém nascidos de mulheres tratadas durante a gravidez. Isso fez com que a Talidomida fosse rapidamente retirada do mercado em um grande número de países (OMS, 2004). No ano de 1960, o desastre da Talidomida afetou 300 bebês no Brasil.

No ano de 2000, outras tragédias ocorreram na associação com tratamento da leishmaniose, que é uma doença infecciosa, porém, não contagiosa, causada por parasitas do gênero *Leishmania*, o antimoniato de meglumina que é o medicamento utilizado para tratamento dessa doença causou 300 reações adversas locais sérias, algumas tendo por resultado a morte (DIAS, 2002). Esse fato somente reforçou a iniciativa do desenvolvimento de processos de monitoramento de medicamentos no Brasil (DIAS, 2005).

A legislação para novas drogas tornou mais rígida, durante a década de 1990, com critérios mais severos por parte das agências responsáveis (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

A partir do acordo que ampliou o período de proteção patentária para 20 anos, em 26 de janeiro de 1999, pela lei nº9.782, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que substituiu a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA).

Intensificou-se a vigilância acerca do controle de qualidade dos medicamentos, segundo os padrões internacionais: a regulamentação de toda a cadeia farmacêutica e o monitoramento de preços de produtos para a saúde, por meio da inclusão da ANVISA. Embora tenha contribuído significativamente para a implementação dos genéricos, em relação às exigências relacionadas aos testes de eficiência e eficácia, a ANVISA é alvo de críticas das empresas, que reclamam do excesso de regulamentações, as quais elevam custos de produção dos medicamentos, e da falta de estrutura apropriada para vigilância sanitária (PRADO, 2008).

A Lei 9.787, que foi criada em 10 de fevereiro de 1999, mais conhecida como a Lei dos Genéricos, passou a autorizar laboratórios estrangeiros e nacionais a fabricarem medicamentos com princípios ativos, dosagem, indicação terapêutica e apresentação farmacêutica (cápsula, comprimido, xarope, entre outras) igual aos dos inovadores ou de marca, com registro de patentes já expiradas (PRADO, 2008). Em conformidade com a ANVISA, o genérico é um medicamento produzido sem marca, por estes medicamentos não possuírem marca, o que se lê na embalagem é o princípio ativo do medicamento, que, além disso, deverá ser identificado por uma tarja amarela em que está escrito “medicamento genérico”. Esses medicamentos são introduzidos no mercado logo após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade (ANVISA).

No ano de 2000, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) divulgou dez Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPID). Na área farmacêutica, merece destaque o Centro de Toxinologia Aplicada (CAT), do Instituto Butantan. O CAT possui como objetivo principal desenvolver pesquisas sobre toxinas de animais e microorganismos, estudando suas propriedades, a fim de identificar moléculas patenteáveis, que poderão ser exploradas pela indústria farmacêutica, como o ponto de partida para a geração de novos fármacos, em conjunto com grupos de pesquisa de renomadas instituições públicas e estrangeiras (URIAS, 2009).

Em 2001, uma Medida Provisória estabeleceu algumas normas para o setor de medicamentos, com a instituição da Fórmula Paramédica de Reajuste de Preços de Medicamentos (FPR) e da Câmara de Medicamentos (CMED). Em 2003, buscando uma superior qualidade dos medicamentos comercializados no país, a Anvisa publicou 19 resoluções, que incluíam obrigatoriedade de testes de biodisponibilidade, para os novos similares; exigência de fabricação de lotes-piloto, antes da aprovação do registro; previsão de preços para os novos medicamentos; e a criação de legislação própria, para o registro de homeopáticos (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

O Ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior (MDIC), em 2003 criou o Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica, pretendendo melhorar a produção de medicamentos e a acesso a eles. A coordenação do fórum é dividida entre o Ministério da Saúde e o MDIC, mas, além

deles, também integram o fórum a ANVISA, a Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), o Banco do Brasil, o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e associações representativas (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

Em 2004 foi criado o Profarma (Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica), que cooperaria para a elaboração da PITCE (Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior).

Os objetivos ponderados foram:

- a) Incentivar o aumento da produção de medicamentos para uso humano e de matéria prima para sua produção, no país;
- b) Melhorar a qualidade dos medicamentos produzidos e adequá-los às exigências da Anvisa;
- c) Reduzir o déficit comercial da cadeia produtiva farmacêutica;
- d) Estimular a realização de atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação no país;
- e) Fortalecer a posição econômica, financeira, comercial e tecnológica da empresa nacional (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

Foi decretada a Lei da Inovação, ainda em 2004 que criava e autorizava novos mecanismos promotores do relacionamento universidade/empresa e de geração de inovação. Em 2005, os incentivos legais foram ampliados, com a promulgação da chamada Lei do Bem, que elaborou os incentivos fiscais para empresas que invistam em atividades de pesquisa e desenvolvimento (PARANHOS, 2012).

Já em 2008, o governo federal resolveu ampliar as estratégias estabelecidas na Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior, decretando uma nova política industrial – a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP) – com o propósito de dar sustentabilidade ao crescimento econômico, aumentando os investimentos produtivos (PARANHOS, 2012).

No ano de 2009, a Anvisa divulgou a primeira norma específica sobre a farmacovigilância proposto aos detentores de registro de medicamentos, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 04, de 10 de fevereiro de 2009. No mesmo ano, foi publicado – por meio da Instrução Normativa (IN) nº 14, de 27 de

outubro de 2009 – os Guias de Farmacovigilância para Detentores de registro de Medicamentos relacionados à RDC 04. A partir da vigência da RDC nº 04, a informação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos passou a ser imposta para todos os detentores do registro de medicamentos em território nacional. Foi implementado a inspeção em farmacovigilância – procedimento feito pela agência reguladora para apurar a existência de um sistema de farmacovigilância nas empresas farmacêuticas, além do cumprimento de outras exigências legais. Foi exigido o envio de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF) e de Planos de Farmacovigilância à Anvisa de forma periódica. Nos casos de problemas específicos relacionados à segurança dos medicamentos, a Anvisa pode exigir, ainda, a elaboração de Planos de Minimização de Risco (ANVISA).

Existem várias outras legislações, portarias e resoluções federais, além das já citadas, que dão suporte legal às ações de farmacovigilância no Brasil. Essas legislações estão citadas no QUADRO 1 (ANVISA).

Quadro 1- Estão citadas algumas legislações e resoluções federais que dão suporte legal às ações de farmacovigilância no Brasil

Outras legislações que dão suporte às atividades de farmacovigilância no Brasil	
Portaria n.º 802, de 08 de outubro de 1998	Estabelece que, em caso de reclamações, observações e reações adversas, os distribuidores devem imediatamente separar o lote e comunicar ao detentor do registro e à autoridade sanitária.
Portaria n.º 06, de 29 de janeiro de 1999	Define que a autoridade sanitária local deve estabelecer mecanismos para a farmacovigilância dos medicamentos a base das substâncias constantes das listas da Portaria SVS/MS nº 344/98 (e atualizações), instituindo um modelo específico de ficha de farmacovigilância para os medicamentos retinóides de uso sistêmico e de formulário de notificação de suspeita de reação adversa.
Portaria do Ministério da Saúde nº 696, de 7 de maio de 2001	Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa.
Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001	Altera o Decreto nº 79.094/77, que regulamenta a Lei nº 6.360/76, incluindo a farmacovigilância nas ações de vigilância sanitária, como forma de investigar os efeitos que comprometem a segurança, a eficácia ou a relação risco-benefício de um produto.
Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº. 233, de 17 de agosto de 2005	Determina que o fabricante de extratos e produtos alergênicos disponha de um sistema de registro e

	estatística para estudo de farmacovigilância e que, quando houver experiência clínica, os dados farmacotxicológicos sejam substituídos por estudos de farmacovigilância ou ensaios clínicos.
Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007	Define, como atribuição do farmacêutico na farmácia de manipulação, participar de estudos de farmacovigilância e informar às autoridades sanitárias a ocorrência de reações adversas e/ou interações medicamentosas não previstas.
Portaria nº 1660, de 22 de julho de 2009	Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - Vigipos, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS.
Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009	Estabelece que o farmacêutico das farmácias e drogarias deve contribuir para a farmacovigilância, notificando a ocorrência ou suspeita de evento adverso ou queixa técnica às autoridades sanitárias.
Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009	Determina que a Anvisa pode exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgar necessário, com base em informações provenientes da farmacovigilância.
Resolução - RDC nº 60, de 26 de novembro de 2009	Estabelece que os procedimentos adotados para as notificações de eventos adversos a medicamentos devem ser os mesmos para as amostras grátis.
Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009	Inclui, na documentação para o registro de radiofármacos, a apresentação do Relatório de Farmacovigilância atualizado, de acordo com a legislação em vigor, com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto em outros países, quando aplicável. Para a renovação do registro, devem ser apresentados dados de farmacovigilância. Esses dados podem ser requisitados pela Anvisa antes dos prazos definidos.
Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011	Exige, na ocasião de renovação do registro de medicamentos biológicos, a apresentação do Relatório Periódico de Farmacovigilância, do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco em situações específicas relacionadas à segurança do medicamento.
Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014	Inclui, na documentação para o registro de fitoterápicos, o Documento de Descrição do Sistema de Farmacovigilância da empresa. Para a renovação do registro, devem ser seguidas as exigências da RDC 04/2009.
Portaria nº 650, de 29 de maio de 2014	Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e da outras providências.

Fonte:ANVISA

O complexo farmacêutico brasileiro atualmente é composto por divisões de empresas multinacionais, com ênfase nas etapas de menor valor agregado, por empresas nacionais pouco capitalizadas e com pouca capacidade de inovação, e por um pequeno grupo de empresas de biotecnologia (FRANÇOSO, 2011; SANTOS, 2010).

3.2 Controle de Qualidade

Segundo Fernandes (2011), a garantia de qualidade vem sendo montada desde o início da vida humana, onde o homem já se preocupava com a qualidade das suas matérias primas para construir as suas ferramentas feitas de pedra. Ao longo do tempo, o homem aprendeu a polir e afiar suas ferramentas, tornando-as mais eficientes, além de preocupar com a qualidade dos alimentos que se extraía da natureza, que ele plantava e colhia.

Ainda de acordo com o mesmo autor, a partir da Primeira Guerra Mundial (1914-1918), o Brasil começou a acelerar o seu processo de industrialização. A partir do final de 1950 o país começou os seus primeiros passos para a conquista do controle de qualidade e produtividade dentro das indústrias. A primeira indústria a aderir às especificações foi a indústria têxtil.

Segundo Roth (2011) inicialmente o conceito de qualidade derivava-se dos princípios em se conseguir produtos com excelência em suas características, posteriormente a qualidade passou a possuir o objetivo de satisfazer o cliente, sendo assim essencial para o sucesso de um produto. No caso dos medicamentos um produto de qualidade é aquele que possui diagnósticos terapêuticos satisfatórios e organização da empresa.

Roth (2011) menciona ainda que a palavra qualidade deriva do latim *qualitas*. O seu significado nem sempre apresenta uma definição clara e objetiva, possuindo um conceito altamente subjetivo, ligado diretamente à percepção individual das pessoas e influenciado por fatores culturais, modelos mentais e necessidades e expectativas pessoais.

O controle de qualidade possui vários responsáveis pela sua implantação, são os chamados "Gurus da Qualidade", que são teóricos que contribuíram para implementação do Controle de Qualidade Total. Longo (1994) relata que a partir dos

pontos estabelecidos por esses profissionais, foram criados dez princípios que evidenciam os dez aspectos essenciais à gestão da qualidade total. São eles:

- Total satisfação dos clientes/usuários;
- Gerência participativa;
- Desenvolvimento dos recursos humanos;
- Constância de propósitos;
- Aperfeiçoamento contínuo;
- Gerenciamento de processo;
- Delegação;
- Disseminação de informações;
- Garantia de qualidade;
- Não aceitação de erros.

3.3 Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica

Segundo Brito e Pontes (2017, p.3) entre os anos de 1890 a 1950 a indústria química farmacêutica foi criada e desenvolvida no Brasil. Sua evolução são apontados como tardios quando comparados aos países europeus, que no século XIX já possuíam avanços significativos.

Desde os tempos monárquicos foram criadas portarias e leis que se destinavam à fiscalização da fabricação de medicamentos. Apenas no ano de 1954, foi criado o primeiro laboratório para análises de controle de qualidade, estabelecendo padrões a serem seguidas para realizar a fabricação de medicamentos. O laboratório foi criado a partir da Lei 2.187 e denominado como Laboratório Central de Controle de Medicamentos (LCCDM) (BRASIL, 2010).

O Controle de Qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) referente a amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a sua qualidade seja julgada satisfatória. O controle de

qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais, mas deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto (BRASIL, 2003).

A Garantia da Qualidade de acordo com a RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, está ligada com todos os princípios que podem intervir na qualidade de um produto, tanto individualmente como coletivamente, assegurando a qualidade na fabricação de medicamentos e certificando que um medicamento cumpra com os padrões de qualidade exigidos pela legislação vigente. Os elementos básicos do gerenciamento da qualidade devem ser: infraestrutura apropriada ou "sistema de qualidade", englobando instalações, procedimentos, processos e recursos organizacionais; e ações sistemáticas necessárias para assegurar com confiança adequada que um produto (ou serviço) cumpra seus requisitos de qualidade. A totalidade dessas ações é chamada de "garantia da qualidade". O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que (BRASIL, 2010):

- I - os medicamentos sejam planejados e desenvolvidos de forma que sejam consideradas as exigências de BPF e outros requisitos, tais como os de boas práticas de laboratório (BPL) e boas práticas clínicas (BPC);
- II - as operações de produção e controle sejam claramente especificadas em documento formalmente aprovado e as exigências de BPF cumpridas;
- III - as responsabilidades de gestão sejam claramente especificadas nas descrições dos cargos;
- IV - sejam tomadas providências para a fabricação, distribuição e uso correto de matérias-primas e materiais de embalagem;
- V - sejam realizados todos os controles necessários nas matérias-primas, produtos intermediários e produtos a granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações;
- VI - o produto terminado seja corretamente processado e conferido em consonância com os procedimentos definidos;
- VII - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes que os responsáveis tenham se certificado de que cada lote de produção tenha sido produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;
- VIII - sejam fornecidas instruções e tomadas as providências necessárias para garantir que os medicamentos sejam armazenados pelo fabricante, distribuídos e [subsequentemente] manuseados, de forma que a qualidade seja mantida por todo o prazo de validade;
- IX - haja um procedimento de [autoinspeção] e/ ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e aplicabilidade do sistema de garantia da qualidade;
- X - os desvios sejam relatados, investigados e registrados;
- XI - haja um sistema de controle de mudanças; e

XII - sejam conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua (BRASIL, 2010).

De acordo com Dutra (2011), as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM) devem ser referência na inspeção de instalações da fábrica, diminuindo riscos como: contaminação-cruzada; contaminação por partículas; troca ou mistura de produto. Esses riscos estão ligados aos processos de produção e de controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas.

Segundo Fonseca (2010), os testes realizados e resultados são documentados no Boletim de Análise da Matéria-Prima ou Material de Embalagem (ficam guardados por anos no arquivo da indústria, assim como amostras de retenção). Enquanto o Controle da Qualidade faz os testes, as matérias-primas ficam em Quarentena aguardando os resultados. Se a matéria-prima for reprovada em algum teste ela é devolvida ao fornecedor ou é destruída. Apenas se forem aprovadas, as matérias-primas podem ser utilizadas na Produção de Medicamentos.

No Brasil os medicamentos seguem normas rígidas para poderem ser utilizados, desde a sua pesquisa e desenvolvimento, até a sua produção e comercialização. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, mais conhecida como ANVISA é o órgão federal que fiscaliza a aplicação do controle de qualidade nas indústrias brasileiras. Especificamente em laboratórios de análises físico-químicas, são seguidas regulamentações advindas da Farmacopeia Brasileira, a qual é considerada o código oficial farmacêutico do país (LIMA, 2012). Quanto ao controle de qualidade dos medicamentos deve-se ser muito mais criterioso quanto aos resultados, visto que envolve questões éticas e legais, estando diretamente ligada a saúde pública (GIL; GONÇALVES; FIGUEIREDO, 2010). Sendo assim, o controle de qualidade de medicamentos possui a finalidade de garantir a pureza, eficácia e segurança àqueles que fazem uso dos fármacos (BRASIL, 2010).

A responsabilidade pelo registro de medicamentos, pela aprovação de funcionamento dos laboratórios farmacêuticos e demais empresas da cadeia farmacêutica, e pela regulação de ensaios clínicos e de preços é feita pela ANVISA. A ANVISA divide com os estados e municípios a responsabilidade pela fiscalização de fabricantes e pelo controle de qualidade dos medicamentos, realizando a

vigilância pós-comercialização, as ações de farmacovigilância e a regulação da promoção de medicamentos (ANVISA).

Segundo Leonard (2016) a gerente de Garantia da Qualidade industrial, Telma Spina, ressalta a constante necessidade de evolução da área: “É necessário buscar melhorias contínuas, com o desenvolvimento e implementação de indicadores que permitam monitorar a conformidade dos processos”.

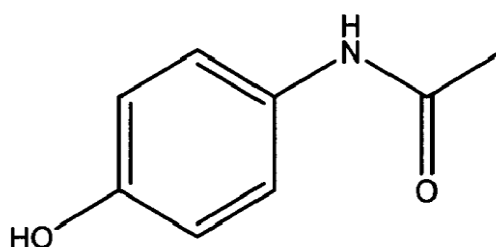
O controle de qualidade de uma indústria farmacêutica pode ser realizado por um Engenheiro Químico, desde que ele se especialize na sua área. O engenheiro químico pode auxiliar desde o recebimento de matérias primas até a embalagem de um medicamento.

O controle de qualidade é de suma importância nas indústrias farmacêuticas, por se tratar de indústrias que necessitam de um preparo perfeito de seus produtos, buscando atender a proteção da saúde de forma particular e coletiva (ROCHA, GALENDE 2014).

3.4 História do Tylenol

O Tylenol é um dos medicamentos mais comercializados no Brasil, e possui como princípio ativo principal o paracetamol, mostrado na Figura 1.

Figura 1 - Fórmula Química do Paracetamol



Fonte: Domingos [2016?]

A história do paracetamol iniciou no ano 1886, após um acidente farmacêutico pelos pesquisadores Arnold Cahn e Paul Hepp. Os pesquisadores estavam testando a substância de naftaleno (C₁₀H₈) como um possível vermífugo. Logo após de iniciar os testes, Hepp relatou ao seu parceiro de pesquisa que o naftaleno possuía uma propriedade milagrosa de reduzir a febre, ao usar o medicamento em um dos seus pacientes. Quando eles foram testar essa nova descoberta, eles viram que o frasco que eles pensavam ser de naftaleno,

supostamente, tinha sido rotulado de forma errada. Ao analisar a amostra contida no frasco, descobriram que não era naftaleno, pois não tinha o cheiro típico de naftalina. Frustrados, eles procuraram um químico, e descobriram que a substância existente no frasco era, na verdade, a acetanilida, que por possuir uma grande ação antipirética (redução da febre), passou a ser comercializada com o nome de "Antifebrin" pela companhia Kalle (REMIÃO, 2015).

O químico da empresa farmacêutica Bayer, descobriu que era possível converter o p-aminofenol em um composto similar ao da acetanilida, inserindo um grupo acila ao nitrogênio. Na ocasião, acreditava-se que todos os compostos que continham um grupo hidroxila em um anel de benzeno (fenóis) eram considerados tóxicos. Hinsberg concebeu um esquema de modificação estrutural, e assim obteve a fenacetina, que se transformou em um analgésico e antipirético muito eficiente, sendo menos tóxico do que a acetanilida. Ela foi utilizada por mais de 90 anos, sendo uma grande conquista da Companhia Bayer, até descobrirem que poderia ser uma substância que pode provocar a ocorrência de um câncer (carcinogênica) e causar danos aos rins no tratamento de longa duração. Hoje a fenacetina não é mais utilizada, pois foi substituída pelo paracetamol (DOMINGOS, [2016?]).

Ainda de acordo com Domingos [2016?] Joseph Von Mering, em associação com a Companhia Bayer, no ano de 1893, descobriu que o paracetamol era um poderoso analgésico e antipirético, e que poderia ser usado para baixar a febre e aliviar dores leves a moderadas como dores. Porém, ele acreditava (erradamente) que o paracetamol causava o aumento de meta-hemoglobina no sangue, e tal substância foi deixada de lado (a meta-hemoglobina é uma condição clínica originada pela conversão excessiva da hemoglobina, onde a hemoglobina se torna incapaz de ligar-se e transportar oxigênio).

Segundo Bertolini (2006) em 1948, Brodie e Axelrod demonstraram que o principal metabólito responsável pela ação analgésica da acetanilida e da fenacetina era o paracetamol, enquanto que o efeito secundário da meta-hemoglobina foi atribuído a outro metabólito, a fenilhidroxilamina. Pode-se, portanto, afirmar que o paracetamol foi "redescoberto", tendo sido lançado no mercado desde meados de 1950 pela Companhia Sterling-Winthrop. Preocupações sobre a sua segurança dificultaram a sua aceitação generalizada até 1970. A partir deste ano, rapidamente ganhou popularidade, chegando mesmo a ultrapassar as vendas da aspirina em alguns países, como no Reino Unido. O paracetamol tornou, assim, um dos

fármacos mais usados no mundo para o tratamento da dor e da febre, e provavelmente o medicamento mais comumente prescrito para crianças.

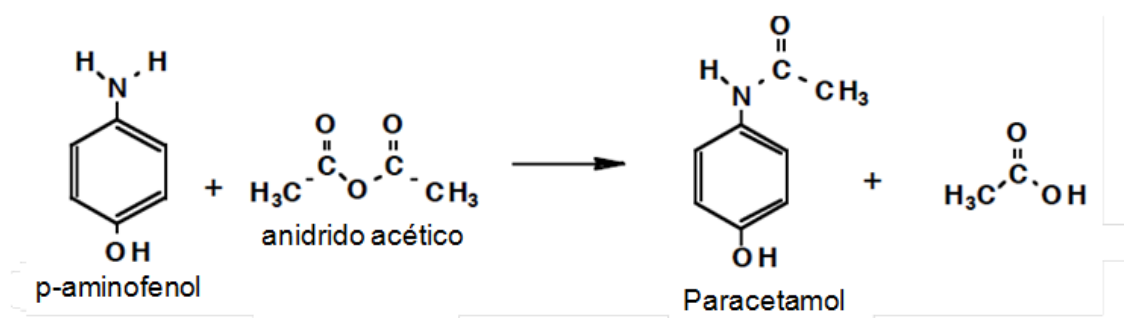
De acordo JOHNSON & JOHNSON (2016), o medicamento Tylenol está no Brasil desde 1974, desde então, vem se firmando cada vez mais como sinônimo de segurança, sendo apontado constantemente pelos consumidores como um produto de confiança, e um dos medicamentos mais indicados pelos profissionais de saúde.

Além do princípio ativo paracetamol o medicamento Tylenol possui como excipientes: ácido esteárico, água purificada, amido pré-gelatinizado, hipromelose, macrogol e povidona (JOHNSON & JOHNSON, 2016).

3.5 Síntese do Paracetamol

O paracetamol pode ser sintetizado por meio da esterificação da amina do p-aminofenol com anidrido acético, como mostrado na FIG. 2 (Domingos, [2016?])

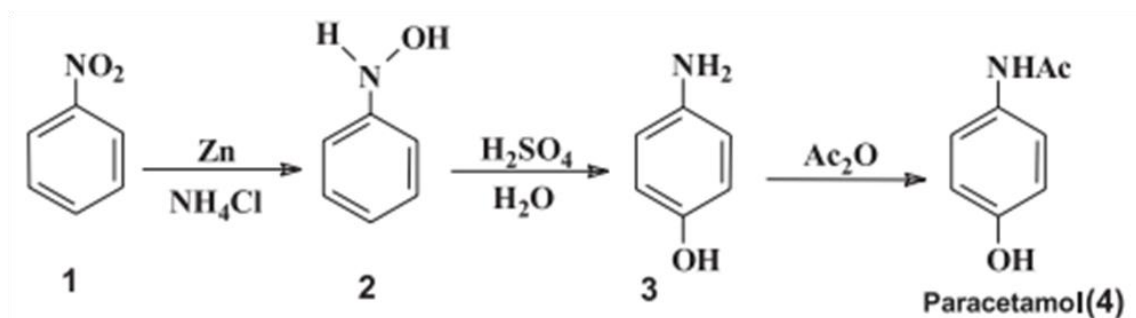
Figura 2 - Síntese do Paracetamol



Fonte: Domingos, [2016?]

Outra metodologia de síntese pode ser realizada como ilustrado na FIG. 3 através do nitrobenzeno (1) como material de partida, onde ele é reduzido com zinco metálico, sendo o produto obtido tratado com ácido sulfúrico para gerar o p-aminofenol (3). Em seguida, é realizada a acetilação, formando o paracetamol.

Figura 3 - Segundo modelo químico da síntese do Paracetamol



Fonte: Domingos, [2016?]

3.6 Controle de qualidade físico-químico

O controle de qualidade deve assegurar a qualidade química e física dos produtos antes da sua dispensação, sendo assim um conjunto de medidas destinadas a conferir a qualidade dos medicamentos e demais produtos, para que possam satisfazer os princípios de pureza, eficácia, atividade e inocuidade (FERREIRA, 2011).

Os testes de qualidade dos medicamentos são efetivados com frequência na rotina dos laboratórios das indústrias, pois representam uma questão crucial para garantir a qualidade do medicamento, ou seja, para uma maior segurança da população que irá consumir este produto (GIL, 2007).

3.6.1 Peso médio

A determinação de peso médio tem por objetivo verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, sendo aplicável para diversas formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas, comprimidos, drágeas, granulados e pós (FERREIRA, 2002).

O ensaio de peso médio em formas farmacêuticas é efetuado em balanças com sensibilidade adequada, tanto para produtos de dose única quanto de doses múltiplas. Em ambos os casos, a determinação do peso médio é dada pelo quociente da somatória dos pesos individuais de cada unidade pelo número de unidades amostradas. Quanto maior for o desvio padrão, menor será a uniformidade do envase (GIL, 2007).

A determinação do peso é de suma importância já que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas conhecidas como matriz que são os primeiros comprimidos produzidos, e influenciam na concentração do princípio ativo. Assim, por exemplo, um comprimido com menor dosagem não produzirá o efeito terapêutico esperado e, por outro lado, com maior dosagem pode acelerar o aparecimento de efeitos colaterais (RIBEIRO, 2007). O limite de variação permitido se o peso médio está representado na TAB. 1.

Tabela 1 - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Formas Farmacêuticas em dose unitária	Peso médio	Limites de variação
Comprimidos	80 mg ou menos	± 10,0%
	Entre 80 mg e 250 mg	± 7,5%
	Superior a 250 mg	± 5,0%

Fonte: Adaptado de Farmacopéia Brasileira. 5 ed., 2010.

3.6.2 Friabilidade

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 (KULKAMP et.al., 2010).

O teste de friabilidade consiste em pesar com exatidão um número determinado de comprimidos, introduzi-los no aparelho friabilômetro e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

3.6.3 Desintegração

Determina se um comprimido se desintegra dentro do limite de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa. A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Este ensaio é aplicado às formas sólidas como cápsulas e comprimidos e relaciona-se à biodisponibilidade da forma farmacêutica.

3.6.4 Dissolução

O teste de dissolução determina a porcentagem da quantidade do princípio ativo, liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O teste visa demonstrar se o produto atende às exigências constantes da monografia do medicamento para comprimidos e cápsulas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

3.6.5 Perda por dessecação

Segundo a FARMACOPÉIA BRASILEIRA, (2010) o método de perda por dessecação se destina a determinar a quantidade de substância volátil de qualquer natureza eliminada nas condições especificadas na monografia do medicamento em análise.

3.6.6 Dureza

O teste de dureza tem como objetivo determinar a resistência dos comprimidos ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é inversamente proporcional à sua porosidade e diretamente proporcional à força de compressão. O teste consiste em examinar 10 comprimidos individualmente à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N). O resultado deve ser

expresso como a média dos valores obtidos nas determinações (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

3.6.7 pH

O valor de pH é definido como a medida da atividade do íon hidrogênio de uma solução. Convencionalmente é usada a escala da concentração de íon hidrogênio da solução. A água é um eletrólito extremamente fraco, cuja autoionização produz íon hidrônio (hidrogênio hidratado) e íon hidróxido. Os valores encontrados posteriormente não sofreram alterações maiores do que 0,05 de unidade (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram utilizados comprimidos de 750mg de Paracetamol, provenientes de três laboratórios, obtidos em Drogarias da cidade de Divinópolis - MG. De cada laboratório foram adquiridos 20 comprimidos de um mesmo lote de fabricação. As amostras foram identificadas como: A (referência), B (Genérico) e C (Genérico). Os testes foram realizados em laboratório. As amostras, de cada laboratório, foram submetidas aos seguintes testes:

4.1 Peso Médio

A Farmacopéia Brasileira (2010) relata que o ensaio realizado para estabelecer o peso médio, consiste em pesar individualmente, 20 comprimidos, em balança analítica, e dividir o peso total pela quantidade de unidades pesadas, obtendo o peso médio. Para estar dentro dos parâmetros aceitáveis o peso médio não pode ter mais que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma poderá estar acima ou abaixo da porcentagem indicada. Para comprimidos de 750 mg conforme indicado na Tabela 1 a variação aceitável é de $\pm 5,0\%$. A análise foi realizada de acordo com a descrição da Farmacopéia Brasileira (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

4.2 Perda por dessecação

A substância foi triturada até chegar a pó fino. Foi pesado cerca de 1 a 2 g e transferido para um cadinho previamente dessecado durante 30 minutos nas mesmas condições a serem empregadas na determinação. Após resfriamento em dessecador, pesou-se o cadinho, tampado, contendo a amostra. Agitou-se o cadinho brandamente para distribuir a amostra da maneira mais uniforme possível. Colocou-se o cadinho na estufa. A amostra foi seca a 105 °C por 2 horas especificado na monografia. O cadinho esfriou até temperatura ambiente em dessecador. Pesou-se, então, a amostra. A operação foi repetida até peso constante. A porcentagem de perda por dessecação é dada pela Equação 1 (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010):

$$\frac{P_u - P_s}{P_a} \times 100 \quad (1)$$

onde :

P_a = Massa da amostra,

P_u = Massa do pesa-filtro contendo a amostra antes da dessecação,

P_s = Massa do pesa-filtro contendo a amostra após a dessecação.

4.3 pH

Para a determinação do pH , foi utilizado um almofariz com pistilo. Sendo triturado 1 comprimido de cada amostra até chegar em forma de pó contendo aproximadamente 1,05g. Em um béquer a amostra foi diluída em água deionizada fervente até chegar a sua forma saturada. Logo após foi feita a aferição do pH de cada amostra.

Geralmente a primeira determinação fornece valor variável, por isso, foram feitas outras duas medições posteriores (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Peso Médio

O teste de determinação de peso permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso e conteúdo (Farmacopéia Brasileira 2010). As determinações dos pesos (massa), variação de peso (peso médio), desvio-padrão, bem como o limite de variação aceitável dos pesos médios das amostras, que é considerado o valor de $\pm 5,0\%$ em relação ao peso informado no rótulo do produto, como preconizados pela FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010), estão representadas na TAB. 2 para a amostra A (referência).

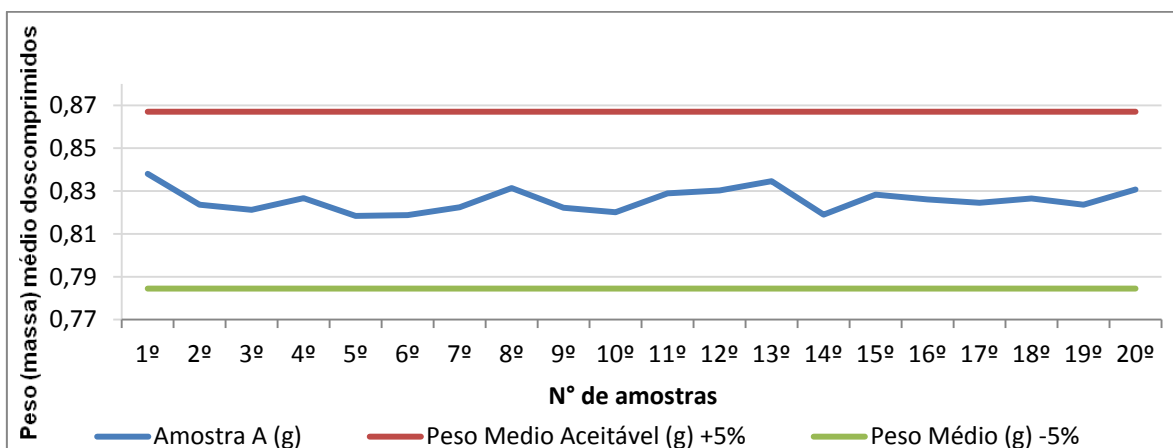
Tabela 2 - Valores do peso (massa) (g) dos 20 comprimidos da amostra A, assim como o seu peso médio (g), limite de variação aceitável (g) $\pm 5,0\%$ e o desvio padrão.

Peso Médio da Amostra A		Peso médio (g)	Peso Médio Aceitável (g) +/- 5%		Desvio Padrão
1°	0,8380	11°	0,8289		
2°	0,8236	12°	0,8303		
3°	0,8212	13°	0,8346		
4°	0,8267	14°	0,8190		
5°	0,8184	15°	0,8283	0,8258	0,00542
6°	0,8188	16°	0,8261	0,7845	
7°	0,8224	17°	0,8245	0,8671	
8°	0,8314	18°	0,8265		
9°	0,8222	19°	0,8236		
10°	0,8201	20°	0,8307		

Fonte : A autora, 2017.

A FIG 4 mostra o gráfico com os pesos dos medicamentos da amostra A, que se mantiveram na faixa $\pm 5\%$ do peso médio de 0,8258g.

Figura 4 - Gráfico com os valores do peso (massa) dos comprimidos da amostra A



Fonte: A autora, 2017.

A TAB 3 apresenta os resultados do peso médio para a amostra B (genérico).

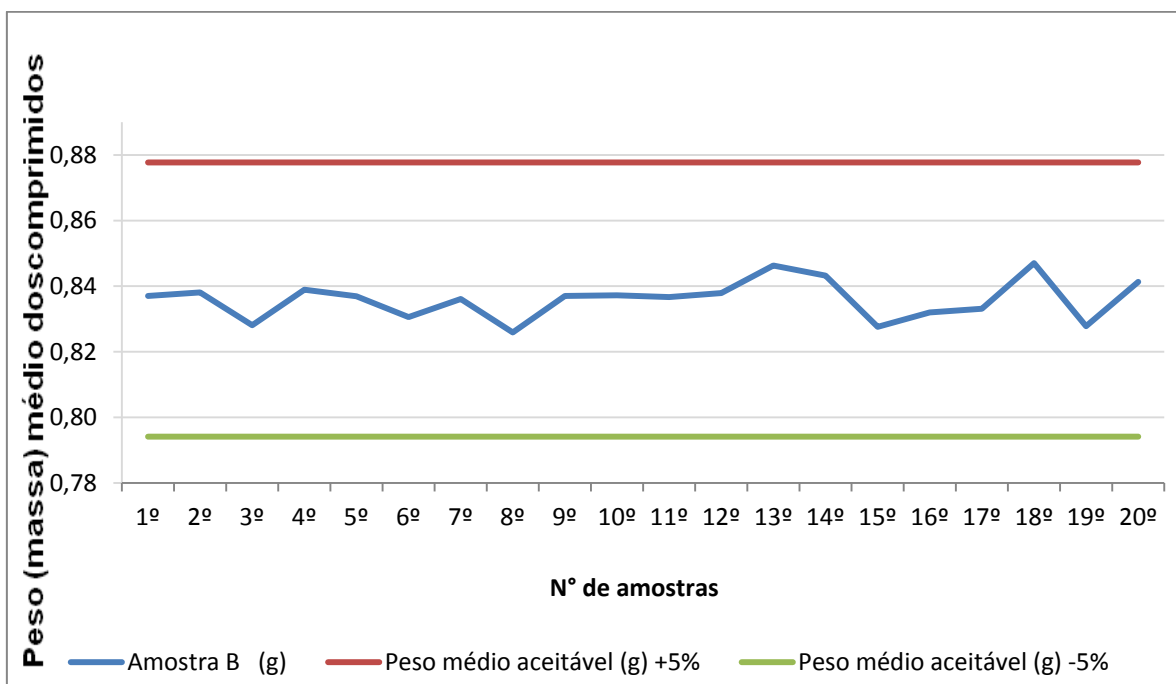
Tabela 3 - Valores do peso (massa) (g) dos 20 comprimidos da amostra B, assim como o seu peso médio (g), limite de variação aceitável (g) $\pm 5,0\%$ e o desvio padrão.

Peso Médio da Amostra B		Peso médio (g)	Peso Médio Aceitável (g) +/- 5%		Desvio Padrão
1º	0,8370	11º	0,8367		
2º	0,8381	12º	0,8379		
3º	0,8281	13º	0,8463		
4º	0,8389	14º	0,8432		
5º	0,8369	15º	0,8276	0,8359	0,00600
6º	0,8306	16º	0,8320	0,7941	
7º	0,8361	17º	0,8331	0,8777	
8º	0,8259	18º	0,8470		
9º	0,8370	19º	0,8278		
10º	0,8372	20º	0,8413		

Fonte : A autora, 2017.

A FIG. 5 mostra o gráfico com os pesos dos medicamentos da amostra B, que se mantiveram na faixa $\pm 5\%$ do peso médio de 0,8359 g.

Figura 5 - Gráfico com os valores do peso (massa) dos comprimidos da amostra B



Fonte: A autora, 2017.

A TAB 4 apresenta os resultados do peso médio para a amostra C (genérico).

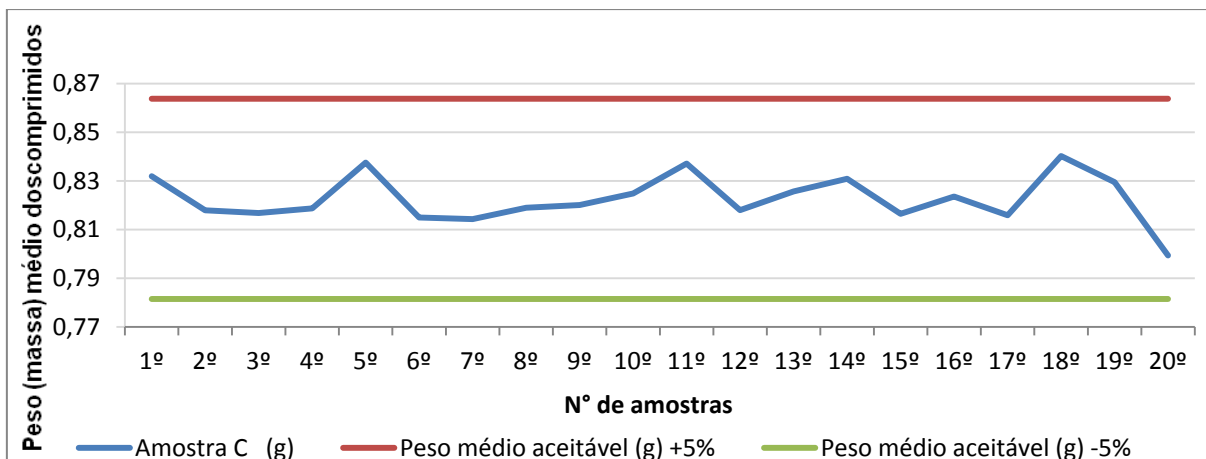
Tabela 4 - Valores do peso (massa) (g) dos 20 comprimidos da amostra C, assim como o seu peso médio (g), limite de variação aceitável (g) $\pm 5,0\%$ e o Desvio Padrão.

Peso Médio da Amostra C		Peso médio (g)	Peso Médio Aceitável (g) +/- 5%		Desvio Padrão
1º	0,8319	11º	0,8371		
2º	0,8179	12º	0,8180		
3º	0,8168	13º	0,8257		
4º	0,8187	14º	0,8309		
5º	0,8375	15º	0,8165	0,8226	0,00978
6º	0,8150	16º	0,8236	0,7815	
7º	0,8143	17º	0,8159	0,8638	
8º	0,8190	18º	0,8402		
9º	0,8201	19º	0,8295		
10º	0,8248	20º	0,7994		

Fonte: A autora, 2017.

A FIG 6 mostra o gráfico com os pesos dos medicamentos da amostra C, que se mantiveram na faixa $\pm 5\%$ do peso médio de 0,8226 g.

Figura 6 - Gráfico com os valores do peso (massa) dos comprimidos da amostra C



Fonte: A autora, 2017.

Após se fazer a análise separadamente de cada conjunto de amostras foi possível observar que nenhum dos medicamentos apresentou seus valores de peso médio fora do limite de variação aceitável pela FARMACOPÉIA BRASILEIRA (2010) para comprimidos, que é de $\pm 5,0\%$. As amostras de medicamentos de referência e os genéricos (amostras A; B e C) apresentaram também o valor do desvio padrão relativo menor que 1%, sendo assim todas aprovadas.

Desse modo, foi possível verificar que nenhum dos comprimidos de cada amostra apresentou resultados fora da faixa permitida pela FARMACOPÉIA BRASILEIRA (2010).

Dias et al. (2012), realizando o teste de peso médio em sua tese, publicada na revista eletrônica de farmácia também verificou que o mesmo se tornou satisfatório ao ser comparados aos limites de variação (superior e inferior), afirmando também que o teste é um dos mais importantes do controle de qualidade de medicamentos, pois a reprovação dos mesmos neste, o restante dos parâmetros torna-se desnecessários.

5.2 Perda por dessecação

Ao se considerar a perda por dessecação de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), o percentual aceitável é de 0,5%. Na amostra A o valor foi de 0,038%, na amostra B o valor foi de 0,095% e na amostra C de 0,198%. Sendo assim, pode-se dizer que a amostra A foi a que obteve o valor menor de percentual

de perda por dessecação. Portanto todas as amostras estão dentro das especificações.

O teste de perda de dessecação de um medicamento, também conhecido como umidade é de suma importância. A umidade dos comprimidos deve ficar em uma faixa aceitável que no caso das amostras A; B e C é de 0,5%, sendo assim consegue-se garantir boas condições de compressão. Por outro lado, cabe salientar que a ausência de umidade também dificulta a compressão do granulado.

5.3 pH

O pH de cada amostra é representado na TAB. 5. Os valores apresentados estão de acordo com a faixa preconizada pela Farmacopeia Brasileira (2010), que é de 5,3 a 6,5 na solução saturada. A amostra A apresentou o valor de pH mais baixo, e a maior variação quando comparado com as demais.

Tabela 2 - Valores de pH e desvio padrão, das amostras A; B; e C.

Amostra A	Desvio padrão amostra A	Amostra B	Desvio padrão amostra B	Amostra C	Desvio padrão amostra C
5,22		6,02		6,03	
5,21	0,03	6,01	0,01	6,01	0,02
5,26		6,00		6,04	

Fonte: A autora, 2017.

6 CONCLUSÃO

A avaliação da qualidade dos medicamentos na indústria farmacêutica pode ser considerada como um conjunto de ações que garantem que o produto esteja com características satisfatórias para o atendimento às necessidades dos pacientes, sendo assim, representa uma etapa indispensável dentro da indústria.

O objetivo principal deste trabalho de pesquisa foi o de avaliar a qualidade de comprimidos de Tylenol 750 mg dispensados nas drogarias de Divinópolis (MG), através da realização dos testes de peso individual, peso médio, perda por dessecação e pH, verificando-se a conformidade do medicamento com as especificações farmacopeicas.

Portanto, as amostras de comprimidos de Tylenol 750 mg, quando submetidas aos testes de qualidade, mostraram-se de qualidade satisfatória, apresentando propriedades que as qualificaram como um produto adequado para o consumo. No entanto, para se certificar da total qualidade dos medicamentos, outros testes e análises seriam necessários.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA QUÍMICA – ABIQUIM. Disponível em < <http://abiquim.org.br/espaco/> >. Acesso em: 23 fev. 2017.

ANVISA, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Boletins Eletrônicos, Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 21 mar. 2017.

BRASIL, Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 10 de fevereiro de 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, dispõe sobre Boas Práticas de fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de abr. 2010. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6347788044658f63970cbf8b9c163b5b/RDC+N+1710.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0>>. Acesso em: 21 mar 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003 Resolução: **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Disponível em:<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/210.pdf > Acesso em: 19 mar 2017.

BASTOS, V.D. **Inovação farmacêutica: padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro**. BNDES SETORIAL. Rio de Janeiro, n. 22, p.271-296, set. 2005.

BERMUDEZ, J. **Medicamentos Genéricos: Uma Alternativa para o Mercado Brasileiro**. Cadernos de Saúde Pública. Rio de Janeiro 1994.

BERTOLINI, A., et al., Paracetamol: **New Vistas of an Old Drug**. CNS Drug Reviews, 2006. 12(3-4): p. 250-275.

BIDÓIA, F. O. Artigos. **Saiba tudo sobre sistema de gestão da qualidade**. Disponível em < <http://www.farmaceuticas.com.br/saiba-tudo-sobre-sistema-de-gestao-da-qualidade/>>. Acesso em : 3 de Maio 2017.

BRITO, A.C.F.de.;Pontes, D.L.de. Indústria Química e Sociedade. **A indústria farmacêutica**. Disponível em < <http://docente.ifrn.edu.br/albinonunes/disciplinas/quimica-experimental/industria-quimica/cap-6> >. Acesso em 2 fev. 2017

BRUNE, K., B. RENNER, and G. TIEGS, Acetaminophen/paracetamol: **A history of errors, failures and false decisions**. European Journal of Pain, 2014: p. n/a-n/a.

BOWDEN, M. E., CROW, A. B., SULLIVANn, T. Pharmaceutical achievers: **the human face of pharmaceutical research**. CHF, 2003. Disponível em <

<http://courses.chem.psu.edu/chem36/Chem36H/IndivExpt1/461%20Acetaminophen.pdf>>. Acesso em 23 Maio 2017.

CAPANEMA, L.X.L.; PALMEIRA FILHO, P.L. **Indústria farmacêutica brasileira: reflexões sobre sua estrutura e potencial de investimentos**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, p.165- 206, 2007.

CARRARA Júnior, E.; MEIRELLES, H. **A indústria química e o desenvolvimento do Brasil**. São Paulo: Metalivros, 1996.

DIAS, M.F & et al. **Sensibilização dos Profissionais de Saúde para o Programa Brasileiro de farmacovigilância - ANVISA**. In: I Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária, no 1, 2002 , de 02 a 04 de Dezembro , São Paulo. Resumo de Trabalhos. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 10 set. 2017.

DIAS, M.F. **Farmacovigilância no Brasil 2005**. Disponível em: < <http://www.msdbrazil.com/salaconferencia/conf21/pt/teaula.htm>>. Acesso em:09 set. 2017.

Dias, I.L.T.; Zanotti, A. C.; Crevelin, C. A. **Desenvolvimento Tecnológico de Cápsulas Contendo Paracetamol Ganulado**. São Paulo: Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (4), 1 - 19, 2012.

DUTRA, Verano Costa. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro - REDETEC 30/08/2011.

DOMINGOS, H. Química Nova Interativa. **Paracetamol**. [2016] .Disponível em < http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=s-8vaLIMvEcKje92Uy3Cfc8eNyEiSRdkk4cMCg-owU3EzY8naVq8xJfzI9iazVJSF2Bvg7he8U2DEISQ_hG5UQ== >. Acesso em 27 Maio 2017.

Entenda a produção de um medicamento Teuto . Disponível em <<http://www.sissaude.com.br/sis/inicial.php?case=2&idnot=5569>>. Acesso em 30 maio.2017

EGLE Leonardi. Indústria Farmacêutica. **Como funciona a garantia da qualidade na indústria farmacêutica**. Disponível em < <file:///C:/Users/usuario/Documents/Faculdade/tcc/ICTQ%20-%20Como%20funciona%20a%20Garantia%20da%20Qualidade%20na%20ind%20%C3%BAstria%20farmac%C3%AAutica.html>>. Acesso em : 23 de Maio 2017

FABRICIO, M.M. **EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA GESTÃO DA QUALIDADE**. Disponível em:<<http://www.eesc.usp.br/sap/grad/disciplinas/SAP506/hist.doc>>. Acesso em 04/04/2017.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, partes I e II, 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

FERNANDES, Waldir Algarte. **O Movimento da Qualidade no Brasil**. São Paulo: Essencial Ideia, 2011. 161p.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002

FERREIRA, G.G. **Controle de qualidade de medicamentos**. Minas Gerais: FEME. Ipatinga, MG: Fundação Presidente Antônio Carlos. Ipatinga, v.7, n.2, p. 1-26 2011.

Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Food Safety Risk Analysis. **An Overview and Framework Manual**. PART I. Provisional Edition. Rome: FAO, 2005. Disponível em: http://www.fsc.go.jp/sonota/foodsafety_riskanalysis.pdf. Acesso em: 02 de jun. de 2017.

FONSECA, J. **Produção de Medicamentos**. Produção. Disponível em <<http://jfpharma.com.br/ind/producao.html>>. Acesso em 03 fev. 2017

FRANÇOSO, M. S. **A Indústria Farmacêutica nos países emergentes: um estudo comparativo sobre a trajetória de desenvolvimento do setor na Índia e no Brasil**. Monografia Ciências Econômicas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filhos (UNESP), campus Araraquara 2011.

FRENKEL, J. O mercado farmacêutico brasileiro: evolução recente, mercados e preços. In: NEGRI, G.; BIASOTO, G. (Org.). **Radiografia da saúde**. Campinas: IE/Unicamp, 2001. p. 157- 174.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

GIL, E. S.; QUINTINO, W. A. Gestão de qualidade. In: GIL, E.S. **Controle físicoquímico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p.29- 41.

JOHNSON & JOHNSON do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda. **TYLENOL 750mg**. Produtos. São Paulo, 2016. Disponível em <<https://www.tylenol.com.br/produtos/tylenol-750-mg>>. Acesso em 02 de mar. 2017

KULKAMP, I.C. et. al. **Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do Brasil**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

LEITE, L. H. de O. Laboratório de Farmácia da U.S.F. **Processo de Fabricação de Comprimidos**. Bragança Paulista, 2014. Disponível em <<https://www.passeidireto.com/arquivo/5311215/trabalho-sobre-a-fabricacao-de-comprimidos>>. Acesso em 19, abril, 2017

LEONARD, E. Serviços de referência virtual. **Como funciona a garantia de qualidade na indústria farmacêutica**, São Paulo, 11/03/2016 Disponível em

:<<http://www.ictq.com.br/industria-farmaceutica/251-como-funciona-a-garantia-da-qualidade-na-industria-farmaceutica>> Acesso em : 24 mar. 2017

LIMA, M., A. FÍSICO, **Avaliação do Controle de Qualidade**. Tese de Doutorado. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS, 2012

LONGO, R.M.J. **A revolução da qualidade total: histórico e modelo gerencial**. — Brasília: IPEA, 1994 (RI IPEA/CPS, n.31/94)

OMS - Organização Mundial da Saúde. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. **La farmacovigilância: garantia de seguridad en el uso de los medicamentos**. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.

PARANHOS, J. Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação brasileiro. Editora EdUERJ 2012.

PEIXOTO, M. M. et al. **Avaliação da Qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de santana - BA**, v.16, nº 13-14, 2005.

PRADO, A. R. M. **A Indústria Farmacêutica Brasileira: a atuação das Empresas Transnacionais face ao acirramento da concorrência, depois da aprovação dos genéricos**. Dissertação Pós-Graduação Ciências Econômicas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filhos (UNESP), campus Araraquara 2008.

Quando Tylenol foi Criado. Informação em saúde. Disponível em <<http://www.365saude.com.br/pt-healthcare-industry/pt-general-healthcare-industry/1009086842.html>>. Acesso em 12 Abr. 2017

RADAELLI, V. **Os investimentos diretos estrangeiros no Brasil e a questão tecnológica na indústria farmacêutica**. Monografia Ciências Econômicas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filhos (UNESP), campus Araraquara 2003.

REMIÃO, F., **Mecanismos de Citotoxicidade: Stress Oxidativo**. 2015.

RIBEIRO, R. S. **Práticas de controle de qualidade de medicamentos**. Faculdade de Imperatriz (FACIMP). Curso de Farmácia e Bioquímica. Imperatriz – MA. 2007. Disponível em: <http://www.geocities.ws/farmaserver/controle/apostila_praticas_de_controle_de_qualidade.pdf> Acesso em: 28 jun. 2017

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. **A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica**. Maringá, Paraná: Revista UNINGÁ Review 13/10/2014 Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141106_165613.pdf>. Acesso em: 26 de Set. 2017

ROTH, Claudio Weissheimer. **Curso técnico em automação industrial : Qualidade e Produtividade** / Claudio Weissheimer Roth. - 3. ed. - Santa Maria : Colégio Técnico Industrial de Santa Maria, 2011. 74p.:il. ; 21cm.

SANTOS, M. C. B. G. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira**. Programa de pós-graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), campus de São Carlos 2010.

SÃO PAULO. Estado. Centro de Vigilância Sanitária. **Produtos de interesse à Saúde - Medicamentos**. São Paulo, 2017.

TAGLIATI, C. A. **Antiinflamatórios**. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu, 2008.

URIAS, E.M.P. **A indústria farmacêutica brasileira: um processo de co-evolução entre tecnologia, instituições e organizações industriais**. Tese de Mestrado – Instituto de Geociências, Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 2009.