

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS DE PARACETAMOL *EVALUATION OF THE QUALITY OF PARACETAMOL ORAL SOLUTIONS*

SILVA¹, Eliana Marques da; TESCAROLLO², Iara Lúcia

¹Graduada do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo; ²Professora do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo e membro do Grupo de Pesquisa em Meio Ambiente e Sustentabilidade (USF).
iara.dias@usf.edu.br

RESUMO. O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações que permitem verificar se o produto está em conformidade com as especificações estabelecidas para o mesmo. Entre os principais ensaios oficiais aplicados soluções orais contendo paracetamol, destacam-se a determinação da identidade, características físico-químicas; determinação de volume, densidade, pH pureza, teor, contagem do número total de micro-organismos mesofílicos e pesquisa de micro-organismos patogênicos. A sexta edição da Farmacopeia Brasileira destaca o teste de gotejamento, de grande importância para os estudos de equivalência farmacêutica das formas farmacêuticas líquidas de uso oral. O presente trabalho teve como objetivo avaliação da qualidade físico-química de especialidades farmacêuticas líquidas contendo paracetamol classificadas como referência, similares e genéricos. Os ensaios foram realizados adotando-se os procedimentos preconizados na Farmacopeia Brasileira com ênfase no teste de gotejamento. As amostras permaneceram dentro dos critérios farmacopeicos estabelecidos para o produto evidenciando boa qualidade dos mesmos.

Palavras-chave: Paracetamol, solução oral, controle de qualidade.

ABSTRACT. Quality control consists of a set of operations that allow checking that the product conforms to the specifications established for it. Among the main official tests applied oral solutions containing acetaminophen, the identification of identity, physicochemical characteristics; determination of volume, density, pH purity, drip test, total number of mesophilic microorganisms and screening for pathogenic microorganisms. The sixth edition of the Brazilian Pharmacopoeia highlights the drip test, which is of great importance for pharmaceutical equivalence studies of liquid pharmaceutical forms for oral use. This study aimed to evaluate the physicochemical quality of paracetamol-containing liquid pharmaceutical specialties classified as reference, similar and generic. The tests were performed using the procedures recommended in the Brazilian Pharmacopoeia with emphasis on the drip test. The samples remained within the pharmacopoeial criteria established for the product showing good quality.

Keywords: Paracetamol, oral solution, quality control.

INTRODUÇÃO

Medicamentos devem atender aos atributos de segurança, qualidade e eficácia, logo, a avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos, disponíveis no mercado ou distribuídos na rede pública torna-se relevante. No mercado nacional, especialidades farmacêuticas contendo paracetamol são classificadas como medicamentos de referência, genéricos e similares, sendo que a qualidade dos mesmos deve obedecer aos requisitos estabelecidos por resoluções

específicas. Estes medicamentos devem ser formulados para cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopeia Brasileira e, na ausência dessas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b).

De acordo com a nova RDC n. 301/2019 (BRASIL, 2019c), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, o fabricante é responsável pela qualidade dos produtos, devendo assegurar que os mesmos sejam adequados para os fins aos quais se destinam, cumprindo com requisitos estabelecidos de segurança, qualidade e eficácia. Além disso, o fabricante deve garantir que os medicamentos atendam aos padrões exigidos dentro das Boas Práticas de Fabricação (BPF).

O controle de qualidade faz parte das BPF e está relacionado à garantia de que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que a liberação de produtos para venda ou fornecimento seja efetuada apenas quando a qualidade dos mesmos seja considerada satisfatória (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b).

O paracetamol, é um fármaco muito utilizado pela população brasileira em diversas apresentações farmacêuticas como solução oral, comprimidos e pó para reconstituição, sendo comercializado principalmente como Medicamento Isento de Prescrição (MIP)(CAETANO, 2005). É indicado para o tratamento de febre e para o alívio de dores de intensidade leve a moderada, tais como cefaleia, mialgias, dismenorreia. Para ação antitérmica e analgesia leve, o paracetamol é o fármaco de escolha quando os pacientes são hipersensíveis aos salicilatos. Seu emprego também é preferível ao ácido acetilsalicílico em pacientes com distúrbios de coagulação sanguínea ou com história de úlcera péptica (HOFER, 2000) devido apresentar melhor tolerabilidade digestiva em relação aos anti-inflamatórios não esteroides, além disso, o baixo custo torna o paracetamol um dos fármacos mais empregados na terapêutica (WANNMACHER, 2010).

No tratamento infantil, é o fármaco de primeira escolha por possuir poucos efeitos tóxicos para crianças, quando comparado com outros analgésicos (BRUNTON; KNOLLMANN, 2018; RANG, *et al.*, 2015; WANNMACHER, 2010). O paracetamol está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) nas formas farmacêuticas comprimidos de 500mg e solução oral 200mg/mL (BRASIL, 2018) sendo ofertado de maneira contínua para a rede básica de saúde, também é o antitérmico de escolha no caso de febre frente a alguns eventos adversos comuns a vários outros medicamentos (BRASIL, 2009).

Entre os principais ensaios oficiais preconizados para soluções orais contendo paracetamol, destacam-se a determinação da identidade, características físico-químicas; volume, teste de gotejamento, densidade, pH pureza, teor, contagem do número total de micro-organismos mesofílicos e pesquisa de micro-organismos patogênicos. A sexta edição da Farmacopeia Brasileira destaca o teste de gotejamento, de grande importância para os estudos de equivalência farmacêutica das formas farmacêuticas líquidas de uso oral (BRASIL, 2019a; BRASIL 2019b)

O mercado farmacêutico é altamente competitivo dispondo de uma diversidade de marcas e formas de apresentação. O paracetamol apresenta importância na prática clínica no Brasil, por ser utilizado como MIP, além de ser de baixo custo, sua procura pela população para tratamento de febres e neuralgias é grande. No intuito de avaliar o perfil de qualidade de produtos de referência, similares e genéricos, contendo paracetamol na forma farmacêutica solução oral, o objetivo do presente trabalho consistiu realizar o controle de qualidade dessas preparações adotando-se os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira.

METODOLOGIA

Amostras e reagentes

Foram analisadas quatro marcas de medicamentos contendo paracetamol na forma farmacêutica solução oral - frascos conta-gotas de 15mL (200mg/mL) sendo um de referência (REF1); dois genéricos (GEN1 e GEN2) e um similar (SIM1). As amostras de mesmo lote REF1, GEN1 e SIM1 foram adquiridas numa farmácia do município de Bragança Paulista – SP e uma amostra (GEN2), foi fornecida pela Farmácia Central da Secretaria Municipal de Saúde e Itatiba – SP. As amostras foram obtidas em quantidade suficiente para a realização dos ensaios em triplicata. O paracetamol de potência declarada de 99,97 % foi utilizado como padrão de trabalho nos ensaios quantitativos. Também foram empregados metanol PA, ácido clorídrico (HCl) 0,1mol L⁻¹, éter etílico PA, e água destilada.

Ensaio físico-químico de qualidade

Foram realizados os ensaios de volume, densidade, doseamento e pH conforme a monografia da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a, BRASIL, 2019b). Também foi verificado o teor do fármaco em triplicata considerando a equivalência em gotas descrita nas bulas de cada medicamento bem como o teste de gotejamento. Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP.

Aspecto

A amostra foi homogeneizada, um volume aproximado de 50 mL da solução foi transferido para tubo de Nessler. O aspecto foi observado sobre fundo claro e fundo escuro. Trata-se de um teste informativo e a solução deve ser límpida, transparente, isenta de partículas visíveis.

Determinação do volume

O teste foi realizado com 3 unidades de cada lote. As unidades foram pesadas individualmente com as respectivas tampas. O conteúdo foi removido, os recipientes e as tampas foram lavados com água e com etanol. A seguir foram secos em estufa por uma hora até peso constante. Após resfriamento as tampas foram recolocadas e o conjunto pesado novamente. A diferença entre as duas pesagens representa o peso do conteúdo.

Os volumes individuais correspondentes (V), em mL, foram calculados utilizando a expressão: $V = m/\rho$, onde m = peso do conteúdo em g; ρ = densidade de massa do produto em g/mL, determinada a 20 °C. A partir dos valores obtidos, calculou-se o volume médio das unidades testadas. De acordo com as especificações farmacopeicas o volume médio não deve ser inferior ao volume declarado e o volume individual de nenhuma das unidades testadas deve ser inferior a 95,0% do volume declarado (BRASIL, 2019a, BRASIL, 2019b).

Determinação do pH

O pH foi verificado com potenciômetro de bancada calibrado da Marca ORION, Model 420A acoplado a eletrodo de vidro e termorregulador. O eletrodo foi mergulhado diretamente

nas amostras em solução. De acordo com as especificações farmacopeicas o pH deve estar no intervalo de 3,8 a 6,5 (BRASIL, 2019a, BRASIL, 2019b).

Determinação da densidade

O ensaio foi realizado em picnômetro limpo e seco com capacidade para 25 mL. A temperatura foi ajustada para 20°C, o excesso da solução foi removido, a seguir o conjunto foi pesado em balança analítica. O peso da amostra foi obtido através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. A densidade relativa (d_{rel}) foi calculada pela razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 20°C. A densidade relativa foi utilizada para calcular a densidade de massa (D_{esp}) através da fórmula: $D_{esp} 20^{\circ}C = (0,99703 \times d_{rel}) + 0,0012$ (BRASIL, 2019a, BRASIL, 2019b).

Determinação do teor

A determinação quantitativa do paracetamol foi efetuada por espectrofotometria no ultravioleta, seguindo procedimento descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a). A construção da curva analítica teve como objetivo avaliar a linearidade do método e a faixa de concentração de leitura sendo construída a partir das concentrações de 3,75µg/mL; 7,50µg/mL; 11,25µg/mL; 15,00µg/mL, do padrão de paracetamol usando solução metanólica ácida como solvente. As amostras foram analisadas a partir de tomada de ensaio equivalente a 0,100g de paracetamol da solução oral. A alíquota foi transferida para o balão volumétrico de 100mL, completando o volume com metanol. A solução foi homogeneizada e a seguir transferiu-se 1,0mL da solução resultante para balão volumétrico de 100mL, adicionou-se 1,0mL de HCl 0,1 mol L⁻¹, completou-se o volume com metanol. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. As leituras foram efetuadas em Espectrofotômetro absorção U.V. Marca Beckman DU[®], Modelo 640. As absorbâncias das soluções resultantes foram determinadas em comprimento de onda de 249nm utilizando solução metanólica de HCl 0,1 mol L⁻¹ para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de paracetamol na solução oral, a partir das leituras obtidas em 249nm (BRASIL, 2019a). O procedimento foi realizado em triplicata, obtendo-se a seguir a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação.

Teste de gotejamento

O gotejamento foi realizado com o frasco invertido na posição vertical, permitindo o fluxo por gravidade, a uma taxa constante, sem qualquer tipo de pressão adicional. O teste foi realizado em triplicata em ambiente com temperatura controlada de 20 ± 2 °C. Para cada unidade foi determinada a massa relativa ao número de gotas correspondente a 1 mililitro, conforme declarado pelo fabricante. A seguir, o número de gotas por mililitro para cada unidade testada (Nt) foi calculada segundo a equação: $Nt = [N1 \times \rho] / mi$. Considera-se N1 = número de gotas utilizado no teste; ρ = densidade de massa do produto, em g/mL determinada a 20 °C; mi = massa, em g, correspondente ao número de gotas utilizado no teste.

A quantidade de fármaco por gota (mg/gota), para cada unidade testada (qt), foi calculada por: $qt = Q / Nt$. Considera-se Q = quantidade de fármaco em mg/mL e que foi determinada no doseamento; Nt = número de gotas por mililitro calculado para cada unidade testada.

A porcentagem em relação à quantidade declarada para cada unidade testada (%Qt) foi calculada por: $\%Qt = qt / [Qd / Nd]$. Considera-se qt = quantidade do fármaco, em mg/gota,

calculada para cada unidade testada; Qd= quantidade declarada do fármaco, em mg/mL; Nd = número declarado de gotas por mililitro (BRASIL, 2019a).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a crescente demanda do mercado farmacêutico e da indústria farmacêutica, é natural que técnicas de produção e procedimentos de controle de qualidade sejam cada vez mais rigorosos, a fim de se obter um maior controle do processo produtivo, garantindo-se a qualidade do produto acabado. A qualidade dos medicamentos tem sido tema de debate e estudo, tendo em vista que o mercado nacional dispõe de ampla variedade de medicamentos.

Para garantir que os medicamentos sejam produzidos com qualidade, as indústrias farmacêuticas devem cumprir as normas estabelecidas pela RDC nº 301/2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2019c), a qual determina a implementação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF).

As BPF são normas que asseguram parâmetros básicos de qualidade e visam diminuir riscos inerentes ao produto, através da utilização de processos que estejam validados e assim garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

Formas farmacêuticas líquidas de uso oral devem apresentar estabilidade física, química e microbiológica. Podem apresentar variações entre as diferentes marcas, em relação as características físico-químicas e propriedades organolépticas, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto, sua qualidade e a sua eficácia terapêutica. A avaliação da qualidade de formas farmacêuticas representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, a eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (GIL, 2007).

A realização destes testes de controle de qualidade não abole a necessidade de atendimento aos requerimentos relacionados nas monografias das farmacopeias. O paracetamol é um dos analgésicos mais empregados na prática. Na forma farmacêutica gotas, tem seu uso facilitado favorecendo a automedicação com riscos de administração de sobredosagem ou subdosagem. Desta forma o controle de qualidade torna-se relevante principalmente em relação ao teste de gotejamento que assegura a administração de doses corretas de medicamentos cujo esquema posológico é definido por gotas.

Neste estudo foram empregados os testes de determinação do aspecto; variação de volume, densidade, pH, teor e teste de gotejamento. A não conformidade de qualquer destes parâmetros pode comprometer a qualidade do produto.

Os resultados da determinação do aspecto, volume, pH e densidade das unidades testadas encontram-se na Tabela 1 e os resultados do teste de gotejamento na Tabela 2. O aspecto físico de solução oral é um critério importante de detecção de possíveis falhas no processo produtivo e contaminações visíveis a olho nu. Embora não exista especificação farmacopeica para este ensaio, os resultados obtidos demonstraram que as amostras analisadas se apresentaram homogêneas, com coloração característica e isentas de partículas estranhas em suspensão.

O teste de determinação de volume é requerido para produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas e produtos líquidos em recipientes para dose única (BRASIL, 2019a, BRASIL, 2019b). A determinação do volume é importante para monitorar a eficiência do envase e condições de acondicionamento e estocagem (GIL, 2007). Todas as unidades corresponderam aos limites especificados.

Tabela 1: Resultados da avaliação do aspecto, volume, pH e densidade das amostras de paracetamol gotas.

Resultados				
Amostras	Aspecto	Volume (%) (n=3)	pH (n=3)	Densidade de massa g/mL (n=3)
REF1	Límpido, amarelo ligeiramente escuro, transparente e isento de partículas.	101,3±0,02	6,3±0,08	1,140±0,18
SIM1	Límpido, amarelo claro, transparente e isento de partículas.	101,3±0,04	5,8±0,07	1,144±0,10
GEN1	Límpido, amarelo claro, transparente e isento de partículas.	102,6±0,02	6,5±0,07	1,138±0,09
GEN2	Límpido, amarelo ligeiramente escuro, transparente e isento de partículas.	101,3±0,05	5,5±0,03	1,143±0,11

Legenda: Resultados expressos em termos de média ± DPR (%).

A finalidade da determinação da densidade consiste em verificar se a amostra atende aos critérios especificados pelo fabricante bem como avaliar adulterações do produto. As unidades permaneceram com densidade na faixa de 1,138g/mL a 1,144g/mL. A Farmacopeia Brasileira não traz especificações referentes a densidade do produto, logo, este teste foi considerado informativo.

A determinação do pH tem como objetivo verificar se a amostra atende aos critérios especificados de qualidade bem como prever problemas de estabilidade já que as alterações de pH podem estar associadas a reações de incompatibilidade ou comprometimento na estabilidade do produto. As farmacopeias trazem monografias que indicam a faixa de pH para as soluções das amostras testadas. Segundo a Farmacopeia Brasileira, soluções de paracetamol devem ser formuladas na faixa de pH de 3,8 a 6,5. Todas as amostras analisadas corresponderam ao teste.

O ensaio de gotejamento destina-se a determinar a relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota em formas farmacêuticas líquidas acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador integrado, permitindo assegurar a administração da dose correta em relação à posologia do medicamento (BRASIL, 2019a, BRASIL, 2019b). Os resultados do teste de gotejamento estão expressos na Tabela 2.

Conforme observado, todas as unidades estão dentro dos limites estabelecidos, ou seja, as unidades testadas, estão situadas entre 85,0% e 115,0% da quantidade declarada e o desvio padrão relativo (DPR) foi menor que 6,0%.

O doseamento foi realizado utilizando-se método espectrofotométrico, seguindo-se os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a, BRASIL, 2019b). A construção da curva analítica teve como objetivo avaliar a linearidade do método e a faixa de concentração de leitura. A equação da reta foi: $y=0,0594x+0,056$ e o coeficiente de correlação linear obtido, $R^2=0,9961$, demonstrando linearidade para a faixa de concentração estabelecida no método (Figura 1). A especificação farmacopeica para o teor de paracetamol na amostra

líquida é de no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada. Os resultados da determinação do teor encontram-se na Tabela 3.

Tabela 2: Resultados dos cálculos obtidos no teste de gotejamento para n=3.

Resultados					
Amostras	mi (g)	Nt (gotas/mL)	qt (mg/gota)	Qt (%)	DPR (%)
REF1	1,3985	19,97	10,03	102,3	1,22
SIM1	1,1500	19,89	9,25	92,5	2,35
GEN1	1,1140	19,96	9,42	94,2	2,50
GEN2	1,1430	19,99	10,92	109,25	1,30

Legenda: mi= massa (g) que correspondente ao número de gotas utilizado no teste. Nt= número de gotas por mililitro calculado para cada unidade testada. qt= quantidade de fármaco por gota (mg/gota). %Qt= porcentagem em relação à quantidade declarada, para cada unidade testada. DPR= Desvio Padrão Relativo (%)

Curva Analítica do Paracetamol

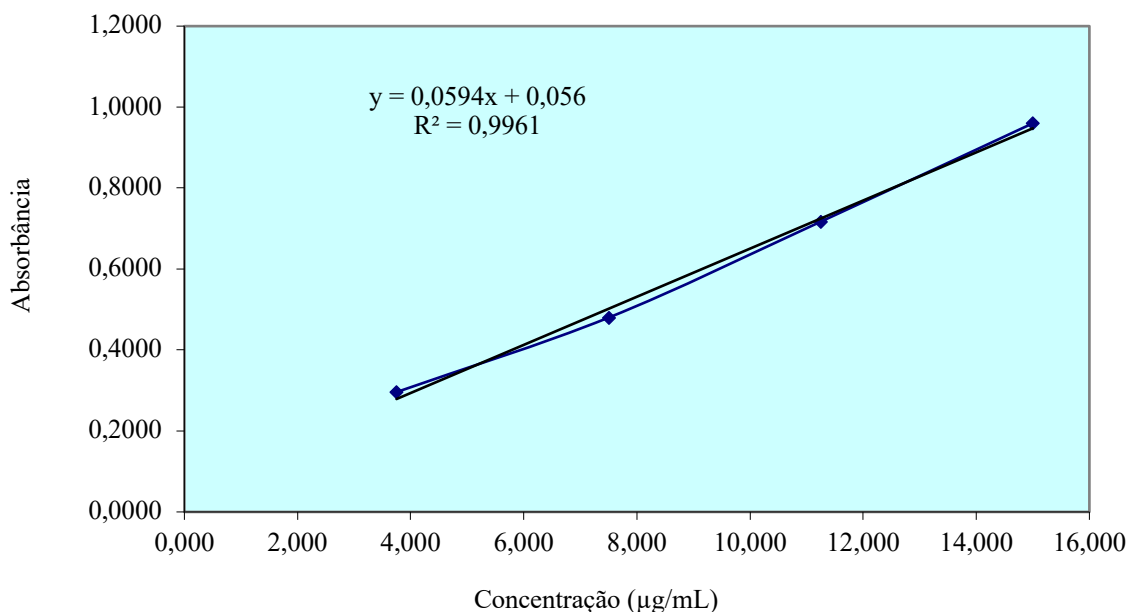


Figura 1. Curva analítica do paracetamol construída a partir das concentrações de 3,75µg/mL; 7,50µg/mL; 11,25µg/mL; 15,00µg/mL, usando solução metanólica ácida como solvente e leituras efetuadas à 249 nm.

Tabela 3: Resultado da determinação do teor das triplicatas das amostras analisadas.

Amostra	Valor rotulado (mg/mL)	Valor real (mg/mL)			Teor %
REF1	200	200,14	200,16	200,22	100,18±0,02
SIM1	200	179,00	184,52	183,64	91,20±1,63
GEN1	200	179,60	180,80	180,80	90,20±0,40
GEN2	200	219,40	218,62	219,40	109,60±0,20

Legenda: Resultados expressos em termos de média ± DPR (%).

Segundo os resultados do teste de teor verifica-se que a amostra REF1 permaneceu dentro dos limites especificados enquanto que as amostras SIM1 e GEN1, embora dentro dos parâmetros farmacopeicos estabelecidos, permaneceram muito próximos do limite inferior de aceitação. A amostra GEN2 manteve-se muito próximo do limite superior de aceitação.

CONCLUSÃO

Este trabalho objetivou avaliar especialidades farmacêuticas de paracetamol 200mg/mL na forma farmacêutica solução oral, além de realizar a comparação da qualidade dos medicamentos segundo a classificação referência, genérico e similar. A partir dos resultados obtidos foi possível concluir que todas as amostras dos lotes testados obtiveram resultados satisfatórios e estão em conformidade quanto às especificações de determinação do aspecto, pH, densidade, volume, gotejamento e teor. Embora seja necessário complementar os estudos com a avaliação da pureza e análise microbiológica, os resultados obtidos nos ensaios físico-químicos demonstraram que os produtos de referência, genéricos e similares apresentaram qualidade dentro do esperado. Assim, de acordo com as condições experimentais adotadas neste trabalho e conforme os resultados obtidos, foi possível constatar que as especialidades farmacêuticas analisadas atenderam aos atributos de qualidade exigidos pela Farmacopeia Brasileira.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 301 de 22 de agosto de 2019. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 2019c.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa. 2019a.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6.ed. Volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018**, Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 218 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.

BRUNTON, L.L.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13**. Artmed Editora, 2018.

CAETANO, N. **Guia de Remédios 2005**. 7^a ed. São Paulo: Escala; 2005.

GIL, E. S. et al. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. São Paulo: Pharmabooks, v. 46, p. 103-104, 2007.

HOFER, A.P.B. Paracetamol. Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente. Livro Eletrônico. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2000. [acesso em 14 nov. 2011]. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM, acessado em: 20 de nov. 2019.

RANG, R. *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**. Elsevier Brasil, 2015.

WANNMACHER, L. Medicamentos de uso corrente no manejo de dor e febre. Tema 8. **Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados 2010. Ministério da Saúde**. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35811&janela=1, acessado em: 20 de nov. 2019.