

Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar

Elisa Gomes LANNA, eglanna@hotmail.com.br¹; Grayck Revinotte LEÃO¹; Raquel Agrícola de SIQUEIRA¹; Adriana de Freitas SOARES²

1. Acadêmicos do Curso de Farmácia da Faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé (MG);
2. Mestre em Ensino de Ciências da Saúde e do Ambiente pelo Centro Universitário Plínio Leite (Unipli), Niterói (RJ); professora na FAMINAS, Muriaé (MG).

Artigo protocolado em 18 mar. 2013 e aprovado em 28 nov. 2013.

RESUMO: Comprimidos referência, genérico e similar de dipirona sódica 500 mg, adquiridos em drogaria na cidade de Muriaé (MG), foram analisados em relação aos padrões de qualidade estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira. Todos os comprimidos analisados apresentaram resultados insatisfatórios no teste de friabilidade. Com exceção dos medicamentos referência, os outros dois apresentaram teores de princípio ativo fora dos limites especificados, e o medicamento similar foi reprovado também no teste de uniformidade de dose unitária.

Palavras-chave: dipirona sódica, controle de qualidade.

ABSTRACT: Quality comparison evaluation of dipyrone tablets reference, generic and similar. Reference tablets, generic and similar to dipyrone

500 mg, purchased in a drugstore in Muriaé (MG), were analyzed in relation to the quality standards established by the Brazilian Pharmacopoeia. All the tablets analyzed showed unsatisfactory results in the friability test. With the exception of the reference medicine, the other two showed levels of active ingredient outside the specified limits, and the similar product also failed the uniformity of dosage unit test.
Keywords: dipyrone, quality control.

RESUMEN: Evaluación de comparación de calidad de comprimidos dipirona referencia, genéricos y similares. Tabletas de referencia, genéricos y similares de dipirona 500 mg, comprados en una farmacia en Muriaé (MG), fueron analizados en relación a los estándares de calidad establecidos por la Farmacopea Brasileña. Todas las pastillas analizadas mostraron resultados poco satisfactorios en el ensayo de friabilidad. Con excepción de los medicamentos de referencia, los otros dos mostraron niveles de ingrediente activo fuera de los límites especificados, y em el producto similar también reprobaron la prueba de uniformidad de dosis unitaria.

Palabras claves: dipirona, control de calidad.

Introdução

A dipirona sódica é pertencente à família das pirazolonas, as substâncias mais antigas advindas de síntese farmacêutica (1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico). No Brasil, é um medicamento isento de prescrição (MIP), de menor preço e com variadas formulações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimidos e supositórios), sendo largamente utilizado para sintomas banais, como, por exemplo, dores crônicas (DIOGO, 2003).

É um fármaco usualmente encontrado como um pó cristalino, branco e inodoro. É considerado um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) fraco, mas com ações analgésica e antipirética potentes, sendo indicado para patologias como cefaléias, dores reumáticas e neuralgias de fibras musculares lisas, pós-operatórias e de outras origens. Pode também ser utilizado em casos de febre

provocada por quadros em que não é possível o uso de ácido acetilsalicílico (AAS). É rapidamente absorvida pelas variadas vias de administração. Quando administrada por via oral, seu efeito antipirético é notado em aproximadamente 30 minutos, podendo durar de 4 a 6 horas. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano, e pela inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX₁ e COX₂). Suas ações ocorrem no tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico (HARDMAN; LIMBIRD, 2001).

A dipirona pode causar sérias reações adversas e, na maior parte dos países desenvolvidos (Canadá, Dinamarca, Austrália, Estados Unidos, Reino Unido, Suécia, Noruega etc.), ela não é comercializada (BONFIM, [20--]). A reação adversa mais relevante decorrente do uso da dipirona é a agranulocitose. Na década de 70, foi relatada a existência de casos de agranulocitose relacionados ao uso da dipirona, o que limitou sua prescrição em pelo menos 16 países (LUCCHETTI et al., 2010). Em um encontro patrocinado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sobre a segurança do uso da dipirona, concluiu-se que, quando comparada com outros analgésicos/antipiréticos existentes no mercado, a dipirona apresenta segurança e eficácia suficiente para continuar a ser comercializada no Brasil como um MIP (ANVISA, 2001).

Apesar de existirem estudos apontando que a utilização da dipirona apresenta um bom risco-benefício, é extremamente importante que os medicamentos produzidos apresentem alto padrão de qualidade. A efetividade dos fármacos em suas respectivas formas farmacêuticas depende do trabalho do controle e garantia de qualidade, que tem papel fundamental em todas as etapas da produção de um medicamento. A análise apropriada das matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto acabado, associado ao controle adequado dos processos de produção, é essencial para determinar que o medicamento seja eficiente e seguro. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública (PUGENS; DONADUZZI; MELO, 2008).

A qualidade do comprimido é resultado do cumprimento de várias operações que, quando coordenadas, garantem características adequadas para que o mesmo seja considerado eficaz (MOISÉS, 2006). Sabendo-se de todos os interferentes possíveis durante um processo de produção de comprimidos, como possíveis interações entre os excipientes, problemas de fluxo no processo de compressão, degradação do princípio ativo, entre outros, faz-se necessário uma análise do produto acabado para garantir que ele esteja dentro das especificações de qualidade e segurança necessárias para seu uso (SUPP, 2011).

A dipirona é um medicamento que possui grande importância na clínica médica no Brasil. É um dos medicamentos utilizados para o tratamento dos

sintomas da dengue e faz parte da lista de medicamentos do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde (BRASIL, 2005). Assim, este trabalho tem como objetivo realizar o controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona – referência, genérico e similar – adquiridos em uma drogaria da cidade de Muriaé (MG), a fim de avaliar sua qualidade através de ensaios descritos na Farmacopéia Brasileira.

I – Material e métodos

Os materiais e métodos utilizados para realização dos ensaios analíticos seguiram as monografias citadas na **Farmacopéia brasileira**, 5ª edição (2010).

1.1 – Amostras

Foram analisados três lotes diferentes de três marcas comerciais contendo dipirona sódica, sendo um referência, um genérico e um similar na forma farmacêutica comprimido de 500 mg. As análises foram realizadas com todos os rótulos originais envolvidos com nova identificação, sendo referência (denominado R), genérico (denominado G) e similar (denominado S), a fim de se manter o sigilo e a segurança das amostras em análise. Todos os lotes foram adquiridos em um estabelecimento comercial farmacêutico localizado na cidade de Muriaé (MG). As análises foram realizadas no laboratório da Fundação Cristiano Varella.

1.2 – Peso médio

Utilizando balança analítica, foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada lote, e foi determinado o peso médio. Considerando as quantidades de princípio ativo, a literatura determina que a variação aceitável é de $\pm 5\%$. Assim, não mais que duas unidades podem estar fora deste limite, e nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro do valor obtido.

1.3 – Dureza

Foi utilizado o Durômetro Mod. 248- AT Nova Ética. Para cada ensaio, foram utilizados 10 comprimidos. Os resíduos presentes no equipamento entre cada determinação foram descartados. Os comprimidos foram testados individualmente obedecendo sempre o mesmo padrão. O valor médio foi obtido através da média das 10 determinações. O resultado especificado na literatura deve ser de no mínimo 30 N.

1.4 – Friabilidade

Os comprimidos foram pesados e introduzidos individualmente no cilindro de acrílico do Friabilômetro Mod. 300 Nova Ética. Após as 100 rpm, foram removidos os resíduos de pós da superfície dos comprimidos, e os mesmos foram pesados novamente. Nenhum comprimido poderia apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade. A perda deve ser menor que 1,5 % do peso total dos comprimidos utilizados no ensaio.

1.5 – Desintegração

Foi utilizado Desintegrador Mod. 301 Nova Ética, e cada amostra foi realizada individualmente. Foi utilizado como líquido de imersão água a temperatura de aproximadamente 37 °C. O tempo de ensaio utilizado foi de 30 minutos, como descrito na literatura, período durante o qual os comprimidos deveriam estar totalmente desintegrados.

1.6 – Teor de princípio ativo

Foi transferida quantidade de pó previamente pulverizado correspondente a 0,35 g de dipirona sódica para erlenmeyer, adicionado 25 mL de água destilada, 5 mL de ácido acético glacial e homogeneizado até dispersão completa. A bureta graduada de 50 mL, foi lavada três vezes com a solução titulante. Titulou-se com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15 °C. Utilizaram-se 3 gotas de amido SI como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M equivale a 17,57 mg de dipirona sódica. As análises foram realizadas em triplicada para garantir os resultados obtidos pelo método iodométrica, devido as dificuldades de execução do mesmo.

1.7 – Uniformidade de dose unitária

A uniformidade de dose unitária foi realizada pelo método de variação de peso, que consiste em utilizar o peso individual de 10 comprimidos e, a partir dos resultados do peso médio e do doseamento, calcular o conteúdo de dipirona sódica em cada comprimido. Em seguida foi calculado o valor de aceitação (VA)

$$VA = [M - X] + Ks$$

Onde:

X = Média dos conteúdos individuais (x_1, x_2, \dots, x_n), expressa como porcentagem da quantidade declarada.

M = valor de referência, se $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$, então $M = X$; se $X < 98,5\%$ então $M = 98,5\%$; se $X > 101,5\%$ então $M = 101,5\%$.

K = Constante de aceitabilidade,

$k = 2,4$.

s = Desvio padrão da amostra.

O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA calculado para as 10 unidades testadas não for maior que $L1$. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o valor de $L1$ é 15.

II – Resultados e discussão

A monografia de um medicamento disponível na farmacopeia determina os limites aceitáveis para os variados critérios de qualidade que uma formulação deve apresentar para ser aprovada. Quando um medicamento obedece tais critérios, tem-se a máxima garantia possível de que será produzido um produto farmacêutico que poderá ser utilizado com segurança pela população (BRASIL, 2003).

Na avaliação da qualidade dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg, foi realizada pesquisa experimental em que foram cumpridos os testes físicos de peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, uniformidade de dose unitária e o teste químico de teor de princípio ativo. Os dados estão apresentados na Tabela 1, sendo analisados de acordo com as especificações estabelecidas pela **Farmacopéia brasileira**, 5ª edição (2010).

A partir dos valores obtidos para os pesos individuais encontrados e do cálculo do peso médio, foi determinado o limite de variação para cada lote analisado. Nenhum comprimido analisado ficou fora dos limites especificados (limite de variação de $\pm 5\%$). Portanto, os valores encontrados estão em conformidade com as especificações estabelecidas pela **Farmacopéia brasileira** (2010) em relação ao peso dos comprimidos. A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, no decorrer do processo de compressão, são procedimentos relevantes, uma vez que as fórmulas são baseadas no peso das formas farmacêuticas, o que influencia diretamente a concentração de princípios ativos em cada unidade (VAZ; FERREIRA; OLIVEIRA, 2011).

Para avaliação da resistência dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg, foi determinada a dureza em dez comprimidos de cada lote, em Newton

TABELA 1 Resultados dos ensaios realizados com comprimidos de dipirona sódica 500 mg – referência, genérico e similar

ENSAIOS	Referência	Genérico	Similar	Especificações
Peso médio	0,5267 g	0,629 g	0,5691 g	Não mais que duas unidades fora do limite de +/- 5%
Dureza	79 N	178 N	131 N	Mínimo de 30 N
Friabilidade	5,010%	5,978%	6,031%	? 1,5%
Desintegração	5'17"	8'2"	9'38"	< 30 minutos
Doseamento	98,39%	111,14%	116,46%	95 – 105%

(unidade de força). Foi observado que todos os comprimidos foram rompidos com uma força acima de 30 N, que corresponde à força mínima aceitável para que ocorra o rompimento dos comprimidos no teste de dureza, especificado pela **Farmacopéia brasileira** (2010).

No teste de friabilidade dos comprimidos de dipirona sódica foi observado que todos os comprimidos analisados apresentaram perda superior a 1,5%, estabelecido pela **Farmacopéia brasileira** (2010), e que, entre as amostras, o medicamento similar apresentou perda de massa maior que os medicamentos referência e genérico. A importância do teste de friabilidade é a verificação da resistência dos comprimidos à perda de peso, quando sujeitos aos choques mecânicos resultantes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, e o próprio manuseio pelo paciente. A alta friabilidade pode resultar em perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a inaceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado pelas quebras e rachaduras (PEIXOTO et al., 2005).

Na determinação do tempo de desintegração dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg, observou-se que todos os comprimidos estavam completamente desintegrados antes de 30 minutos, que é o tempo máximo determinado pela **Farmacopéia brasileira** (2010). A desintegração de comprimidos é um fator que interfere diretamente na absorção, biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa maneira, para que o princípio ativo permaneça disponível para ser absorvido e exercer a sua ação farmacológica, é necessário que aconteça a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, beneficiando, então, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (PINHO; STORPIRTIS, 2001).

No teste de teor, foi determinada a concentração do princípio ativo (dipirona sódica). De acordo com as determinações obtidas com o doseamento, calculou-se o teor de dipirona presente nas amostras, que foi 98,39%, 111,14% e 116,46%, para os medicamentos referência, genérico e similar, respectivamente. As amostras de genérico e similar não se apresentaram de acordo com os valores especificados pela **Farmacopéia brasileira** (2010), que determina o teor de dipirona entre 95% e 105% da quantidade declarada. O teste de doseamento é muito importante, uma vez que permite identificar se as formas farmacêuticas oferecem a porcentagem de princípio ativo do valor declarado pelo fabricante dentro da faixa especificada pela monografia do produto (PEIXOTO et al., 2005). A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima ou abaixo da concentração declarada pode causar intoxicação ou falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do usuário

do medicamento em questão (MARCATTO et al., 2005). Tais comprimidos podem provocar efeitos indesejáveis, pois apresentam quantidade excessiva do fármaco. Nesse caso, eles não deveriam ser dispensados aos pacientes, pois não há garantia de sua segurança (KOHLENER et al., 2009).

O teste de uniformidade de doses unitárias (UDU) determinou a homogeneidade da distribuição do fármaco em 10 comprimidos do lote, sendo realizado através do método de variação de peso, de acordo com a **Farmacopéia brasileira** (2010). Os resultados obtidos encontram-se representados na Tabela 2. De acordo com a análise da UDU, o comprimido mais homogêneo, ou seja, aquele que possui o menor valor de aceitação (VA) foi o de referência, com um VA de 2,16. O de menor homogeneidade foi o similar, com um VA de 19,66. Os resultados mostrados na Tabela 2 estão de acordo com as especificações da Farmacopéia brasileira (2010), que determina que o valor de aceitação (VA) seja menor que 15 (L₁). Desse modo, com exceção da amostra de medicamento similar, com VA final de 20,10, todas as formulações garantiram a homogeneidade e uniformidade de distribuição da dipirona sódica nas doses individuais.

III – Conclusão

A qualidade de um medicamento pode ser definida como um conjunto de características e propriedades que o torna satisfatório para o atendimento às necessidades dos consumidores. Nesse cenário, a avaliação da qualidade dos medicamentos na indústria farmacêutica representa etapa essencial para a sua comercialização em condições adequadas. De acordo com as análises realizadas, foi possível observar por meio da comparação dos resultados dos testes físico-químicos dos medicamentos, que todos apresentaram resultados insatisfatórios para o teste de friabilidade e que, com exceção dos medicamentos referência, os outros dois – genérico e similar – apresentaram teores de princípio ativo fora dos limites especificados. Além disso, o medicamento similar foi reprovado também no teste de uniformidade de dose unitária.

A avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos presentes no mercado é uma iniciativa relevante, principalmente para as ações dos órgãos de vigilância sanitária em situações de suspeita ou denúncia de medicamentos adulterados, falsificados, com falha terapêutica e com alterações no aspecto e nas propriedades físico-químicas. A utilização de medicamentos de qualidade inferior pode representar danos para a saúde da população e consiste em um problema real para os farmacêuticos que os comercializam.

Os resultados obtidos nesta pesquisa comprovam a necessidade de um maior controle de qualidade na fabricação desses medicamentos e que deve

TABELA 2 Uniformidade de doses unitárias de comprimidos de dipirona sódica

AMOSTRAS	Teor (%)	Média [X] (%)	Desvio padrão	Valor de aceitação (VA) – 10 comp.	Valor de aceitação (VA) – 30 comp.
Referência	98,39%	98,47%	0,900499244	2,16	—
Genérico	111,14%	111,06%	1,312942412	12,71	—
Similar	116,46%	115,99%	2,152591461	19,66	—
Similar	116,46%	116,34%	2,190403472	—	20,10

ser melhorada a fiscalização sobre os medicamentos isentos de prescrição (MIP), como a dipirona sódica.

Referências

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), 2001. **Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 02 dez. 2012.

BONFIM, J. R. A. Temas em discussão: dipirona. **Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamento**. Site Sobravime. [20--]. Disponível em: <<http://www.sobravime.org.br/>>. Acesso em: 02 dez. 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 897 de 29 de maio de 2003. **Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência**. Brasília, 2003.

BRASIL. **Farmacopéia brasileira**. 5. ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

DIOGO, A. N. M. **Dipirona: segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais**. 2003. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2003.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2006.

KOHLER, L. F. et al. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 4, p. 309-315, 2009.

LUCCHETTI, G. et al. Pancitopenia associada ao uso de dipirona: relato de caso. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, p. 72-76, 2010.

MARCATTO, A. P. et al. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada**, v. 26, n. 3, p. 221-225, 2005.

MOISÉS, Ricardo P. Tecnologia de produção de comprimidos. **Fármacos & Medicamentos**, v. 7, n. 38, p. 38-46, 2006.

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

PINHO, J. J. R. G.; STORPIRTIS, S. Estudo comparativo "in vitro" das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, n. 1, p. 95-105, 2001.

PUGENS, Ana M.; DONADUZZI, Carmen M.; MELO, Eduardo B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Universidade Federal de Goiás, v. 5, n. 1, p. 32-45, 05 fev. 2008. Trimestral.

SUPP, A. D. **Controle de qualidade de comprimidos efervescentes de vitamina C disponíveis em farmácias do sul de Santa Catarina**. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau de Farmacêutico Generalista no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), 2011.

VAZ, D. L. B.; FERREIRA, V. A.; OLIVEIRA, A. C. E. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo (MG). **Farmácia e Ciência**, v. 2, p. 01-09, 2011.