ESTUDO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE COMPRIMIDOS DE DIPIRONA 500 MG REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILARES COMERCIALIZADOS NO MACIÇO DE BATURITÉ

Freitas, V. V.[1]
Oliveira, C. L. C. G.[2]
Oliveira, Y. S.[3]

RESUMO

A equivalência farmacêutica entre um medicamento teste e o medicamento de referência está relacionado com a confirmação de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma forma farmacêutica e mesma dosagem. A dipirona, ou metamizol, pertence à classe dos analgésicos não-esteroidais (AINEs) e possui ação analgésica e antitérmica. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a equivalência entre comprimidos dos medicamentos de referência, genérico e similares de dipirona 500 mg comercializados no Maciço de Baturité. Para isso, foram realizados testes de controle de qualidade físico-químicos e microbiológicos, presentes na 6a edição da Farmacopeia Brasileira, em 4 lotes do medicamento (REF, GEN, SIM 1 e SIM 2). Dentre os testes realizados, estão: determinação de peso médio, identificação, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, teste microbiológico e uniformidade de dose unitária. Nos ensaios de determinação de peso médio e identificação, todos os lotes cumpriram os testes. No teste de dureza, as médias dos valores da força em Newton aplicada para romper os comprimidos foram de, respectivamente, 118,09 N, 126,12 N, 150,64 N e 127,2 N para o REF, GEN, SIM 1 e SIM 2. Nos testes de desintegração e friabilidade todos os lotes estavam de acordo com os valores presentes na monografia. O ensaio microbiológico indicou a ausência de microrganismos patogênicos nas amostras. No teste de doseamento, apenas o REF apresentava a porcentagem de ativo adequada. Para o teste de uniformidade de dose unitária, os medicamentos REF e GEN apresentaram valores de aceitação dentro dos parâmetros estabelecidos. Dessa forma, observou-se que todos os lotes cumpriram os testes, exceto no teste de doseamento, onde apenas o REF estava de acordo com os valores estipulados.

Palavras-chave: dipirona; ensaios; equivalência farmacêutica.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, valbianevieira@gmail.com[1]
Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia, Docente, cristianilopes@ufc.br[2]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Docente, yara@unilab.edu.br[3]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

Geralmente, o medicamento de referência é o inovador, cuja biodisponibilidade, eficácia e segurança foram comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para sua comercialização (STORPIRTIS et al., 2004). O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento de referência e podendo, com este, ser intercambiável. O medicamento similar, diferentemente do medicamento genérico, que contém apenas o nome do princípio ativo, é identificado pelo nome da marca ou nome comercial (BRASIL, 2021).

Nesse contexto, a equivalência farmacêutica entre um medicamento teste e o medicamento de referência está relacionada com a confirmação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma forma farmacêutica e mesma dosagem (SHARGEL; YU, 1999; STORPIRTIS et al., 2004). De acordo com a RDC n° 17 de 16 de abril de 2010, o controle de qualidade caracteriza-se como um conjunto de técnicas e atividades operacionalizadas utilizadas para monitorar o cumprimento dos requisitos de qualidade dos fármacos (BRASIL, 2010).

O teste de equivalência farmacêutica requer a execução de ensaios físico-químicos e microbiológicos comparativos entre o candidato a genérico/similar e seu respectivo medicamento de referência. Assim, os ensaios de controle de qualidade são essenciais para assegurar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento (ROCHA; GALENDE, 2014), e consequentemente a intercambialidade. Na literatura, podem ser encontrados ensaios de controle de qualidade sendo aplicados a diferentes medicamentos (PEREIRA et. al., 2020; CORIDIOLA; PELEGRINI, 2016; NASCIMENTO et. al., 2016), com o intuito de avaliar a qualidade dos medicamentos similares e genéricos com relação ao medicamento de referência.

Assim, com o intuito de investigar a equivalência farmacêutica de comprimidos comercializados no Maciço de Baturité, a dipirona foi analisada. O fármaco pertence à classe dos analgésicos não-esteroidais (AINEs) e possui ação analgésica e antitérmica, sendo amplamente utilizado pela população brasileira, e comumente comercializado como medicamento isento de prescrição (MIP). Após a ingestão, o fármaco é rapidamente hidrolisado em seus metabólitos ativos que atuam inibindo a síntese de prostaglandinas, prostaciclinas e tromboxano, além de inibir reversível e irreversivelmente a enzima cicloxigenase (COX) (FARIAS e PELEGRINI, 2016).

METODOLOGIA

Para este estudo foram adquiridos 4 lotes de comprimidos de dipirona 500 mg comercializados em farmácias comunitárias localizadas no Maciço de Baturité, sendo eles: 1 lote do medicamento de referência (REF), 1 lote do medicamento genérico (GEN) e 2 lotes de medicamentos similares distintos (SIM 1 e SIM 2). Para a avaliação da equivalência farmacêutica, foram executados ensaios de controle físico-químicos e microbiológico presentes na 6a edição da Farmacopeia Brasileira, que ocorreram no laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico, presente na UNILAB, e na Farmácia-Escola da Universidade Federal do Ceará. Dentre os testes realizados, estão: determinação de peso médio, identificação, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, teste microbiológico e uniformidade de dose unitária.

No teste de determinação de peso, 20 unidades de cada lote foram pesadas individualmente e os valores obtidos nas pesagens foram utilizados para a realização de cálculos (peso médio, desvio padrão, etc) no Software Excel. Para a identificação do princípio ativo (dipirona) foram efetuados dois testes, um utilizando peróxido de hidrogênio concentrado e o outro com persulfato de potássio 10% (p/v) como reagentes. Posteriormente, foi realizado o teste de dureza que é utilizado para determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou ruptura. Para isso, utilizou-se um durômetro e 10 unidades de cada lote do medicamento.

ISSN: 2447-6161

No teste de desintegração, utilizou-se 6 unidades de cada medicamento e um desintegrador para determinar o tempo de desintegração de cada amostra (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Para o teste de friabilidade, 20 comprimidos de cada lote foram pesados e submetidos a um friabilômetro. Em seguida, as amostras foram retiradas do aparelho depois de efetuadas 100 rotações, e pesadas novamente para fosse possível a realização do cálculo da porcentagem de pó perdido. O teste microbiológico teve como objetivo a investigação da presença de microrganismos patogênicos nos lotes dos medicamentos, e foi realizado de acordo com as instruções do compêndio oficial. O teste de doseamento, utilizado para quantificar o teor do princípio ativo, foi realizado pelo método de titulação com iodo 0,05 M SV. No teste de uniformidade de dose unitária foi utilizado o método de variação de peso, sendo realizada a pesagem individual e o doseamento de 10 unidades de cada lote, para que o valor de aceitação de cada medicamento pudesse ser calculado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a realização dos ensaios descritos acima, foi possível obter inúmeros dados utilizados para avaliar a intercambialidade entre os 4 lotes do fármaco dipirona comprimidos 500 mg. De acordo com a 6a edição da Farmacopeia Brasileira (2019), para comprimidos não revestidos com peso médio maior que 250 mg a variação de peso tolerada é de apenas ±5% do valor do peso médio, e no máximo duas amostras do lote testado podem ultrapassar este valor. No teste de determinação de peso, foi possível concluir, baseado nos valores calculados, que todas as amostras estavam dentro dos valores estipulados pela monografia.

Nos testes de identificação utilizando peróxido de hidrogênio concentrado e persulfato de potássio 10% (p/v), caso haja a presença do princípio ativo dipirona, a coloração da amostra muda, respectivamente, para vermelho intenso e amarelo. Todos os lotes também cumpriram o ensaio. O teste de dureza possui caráter informático, e seu resultado é representado como média dos valores obtidos nas determinações. As médias dos valores da força em Newton aplicada para romper os comprimidos foram de, respectivamente, 118,09 N, 126,12 N, 150,64 N e 127,2 N para o REF, GEN, SIM 1 e SIM 2. Neste caso, é possível observar que os comprimidos do lote SIM 1 possuem maior dureza quando comparado aos outros lotes.

De acordo com a monografia, para comprimidos não revestidos, o tempo limite para a de desintegração é de 30 minutos. O tempo de desintegração em minutos das amostras do medicamento REF, GEN, SIM 1 e SIM 2 foram de, respectivamente, 3:55, 7:26, 8:17 e 4:20 minutos, estando de acordo com o valor estipulado. Além disso, é possível concluir que o medicamento de referência possui menor tempo de desintegração, enquanto o similar 1 demorou mais tempo para desintegrar-se. No teste de friabilidade, a porcentagem de pó perdido das amostras do medicamento REF, GEN, SIM 1 e SIM 2 foi de, respectivamente, 0,27%, 0,22%, 0,24 e 0,14%. Neste ensaio, são aceitáveis comprimidos com perca igual ou inferior a 1,5%.

O teste microbiológico realizado indicou a ausência de microrganismo patogênicos nos 4 lotes. No teste de doseamento, cada comprimido deve conter, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de dipirona. A porcentagem obtida para o medicamento REF, GEN, SIM 1 e SIM 2 foi de, respectivamente, 97,8%, 88,94%, 87,26% e 86,34%. Logo, apenas o REF estava de acordo com os parâmetros estabelecidos. No estudo desenvolvido por Lana et al. (2013), foram analisadas amostras de medicamentos genérico, referência e similar de comprimidos de dipirona 500 mg, e foi constatado que no teste de doseamento as amostras do medicamento genérico e similar apresentaram um teor de princípio ativo acima dos valores preconizados pela monografia, sendo de 111,14% e 116,46% para genérico e similar, respectivamente.

Contudo, no trabalho desenvolvido por Heinzen et al. (2020), onde amostras de medicamentos genérico, referência e similar de comprimidos de dipirona 500 mg também foram analisadas, todos os lotes cumpriram

ISSN: 2447-6161

o teste de doseamento, apresentando um teor de ativo de 99,39% para os medicamentos genérico e referência, e 100,4% para o medicamento similar. É importante considerar que a técnica indicada pela Farmacopeia para o doseamento é a titulação com Iodo, sendo esse método sujeito a algumas particularidades, como a volatilidade do titulante, necessidade de baixa temperatura para execução e a fotossensibilidade do princípio ativo. No teste de uniformidade de dose unitária, apenas os lotes do medicamento REF e GEN foram testados até o momento da submissão deste estudo. Neste ensaio, o valor de aceitação deve ser menor ou igual a 15, e para as amostras do REF e GEN o valor de aceitação foi de, respectivamente, 5,2 e 13,3.

CONCLUSÕES

Após a realização dos ensaios, observou-se que todos os lotes cumpriram os testes, exceto no teste de doseamento, onde apenas o medicamente de referência estava de acordo com os valores estipulados, sendo possível inferir a não equivalência do genérico e dos similares. Contudo, ainda serão realizados os testes de dissolução e perfil de dissolução comparativo, o que trará dados importantes acerca da equivalência farmacêutica entre os lotes dos medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a bolsa concedida pelo Edital PROPPG n° 04/2021 – PIBIC/UNILAB/CNPq, bem como a parceria com a Farmácia-Escola da UFC. Além disso, agradeço à professora Dra. Yara Santiago de Oliveira por todo o auxílio ofertado durante a execução do projeto.

REFERÊNCIAS

ANVISA. FARMACOPEIA BRASILEIRA, 6. Ed. Rio de Janeiro: **FIOCRUZ,** 2019.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA),** 2021. Conceitos e definições. Disponível em: < https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes>. Acesso em: 10 de out. de 2022.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** Resolução RDC no17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, 2010.

CORIDIOLA, J. F. F., PELEGRINI, D. D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de Dipirona similar em relação ao de referência. **Revista Saúde e Biologia,** v. 11, n.1, p. 4857, 2016.

FARIAS, Jaqueline Fermino; PELEGRINI, Denise Davanço. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia,** v. 11, n. 1, p. 48-57, 2016.

HEINZEN, Crislaine Luz; MIRANDA, Nathielle; HOSCHEID, Jaqueline. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg. **Research, Society and Development,** v. 9, n. 12, p. e46491211219-e46491211219, 2020.

LANNA, Elisa Gomes et al. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista Científica da Faminas,** v. 9, n. 3, 2016.

NASCIMENTO, A. A.; RODRIGUES, G. A.; CARDOSO, N. A.; VASCONCELOS, T. Y. L.; MARQUES, F. V. B. S.; LIMA, E. V.; MENDES, J. L. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo

ISSN: 2447-6161

comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma Ciências Farmacêuticas,** v. 28, n. 2, p.98-104, 2016.

PEREIRA, G. C.; BARBOSA, N. A.; SOUZA, V. O.; LIMA, R. Q.; SILVA, M. T. Avaliação da qualidade dos comprimidos de Ibuprofeno vendidos irregularmente no centro de Manaus em comparação aos medicamentos comercializados em drogarias. **Braz. J. Technol., Curitiba,** v. 3, n. 4, p. 160-168, 2020.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica. **Revista UNINGÁ Review,** v. 20, n. 2, p.97-103, 2014.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4ed. **Stamford: Appleton & Lange.** p. 768. 1999.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. A. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma,** v. 16, n. 9-10, p. 51-56, 2004.

ISSN: 2447-6161