AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE TÉCNICAS DE DOSEAMENTO DE COMPRIMIDOS DE DIPIRONA

Valbiane Vieira De Freitas[1]
Cristiani Lopes C. G. Oliveira[2]
Mariana Nascimento Domingues[3]
Vitor Lima Mesquita[4]
Yara Santiago De Oliveira[5]

RESUMO

A dipirona, ou metamizol, é um fármaco com ação antipirética e analgésica, amplamente comercializado. O ensaio de doseamento tem como intuito determinar a concentração de ativo presente em medicamentos, evitando a administração de doses acima ou abaixo da concentração declarada no rótulo. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo comparativo entre diferentes técnicas de doseamento em lotes de comprimidos de dipirona 500 mg. Para isso, foi realizado o doseamento por titulação manual, titulação potenciométrica e espectrofotometria UV-Vis em lotes do medicamento REF, GEN, SIM 1 e SIM 2. Os ensaios foram executados de acordo com a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira e estudos previamente publicados. Segundo a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, cada comprimido de dipirona deve conter, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de ativo. No doseamento por titulação manual e potenciométrica, apenas o lote REF foi aprovado no ensaio, apresentando concentração de ativo em acordo com as especificações (97,80% e 101,27%, respectivamente). Em contrapartida, no ensaio de doseamento por espectrofotometria UV-Vis, somente o lote do SIM 1 foi reprovado no teste, apresentando teor acima dos limites especificados (105,37%). A técnica de titulação empregada no doseamento de comprimidos de dipirona possui baixo custo e fácil execução, contudo, possui inúmeros interferentes que afetam os resultados obtidos, tais como a volatilização do solvente e a necessidade de baixas temperaturas para o processamento da reação. Por se tratar de uma técnica de doseamento instrumental, a espectrofotometria UV-Vis caracteriza-se como um método mais sensível e robusto, reproduzindo resultados mais confiáveis. Dessa forma, no estudo desenvolvido, observou-se que a técnica de espectrofotometria UV-Vis se mostrou mais adequada para a realização do doseamento de comprimidos de dipirona, quando comparada às demais técnicas analisadas.

Palavras-chave: dipirona; doseamento; espectrofotometria; titulação.

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 Federal do Ceará, Departamento de Farmácia, Discente, domingues.mnd@gmail.com[3]
Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia, Discente, vitorlm@alu.ufc.br[4]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Docente, yara@unilab.edu.br[5]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

A dipirona, ou metamizol, é um fármaco pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), possuindo ação analgésica e antipirética. Em compêndios oficiais, este fármaco é descrito como um pó branco, cristalino e inodoro, apresentando-se em diversas formas farmacêuticas, tais como solução oral, injetável, comprimido e supositório (Brasil, 2019; Caetano, 2005; Farias; Pelegrini, 2016). O mecanismo de ação da dipirona está relacionado com a inibição das isoformas da cicloxigenase por seus metabólitos ativos, diminuindo a produção de mediadores inflamatórios. A dipirona é classificada como um Medicamento Isento de Prescrição e, atualmente, faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo amplamente comercializada (Brasil, 2022).

O doseamento de medicamentos tem como objetivo determinar a concentração do princípio ativo presente em determinada forma farmacêutica. A análise deste parâmetro é de suma importância no processo de produção do medicamento, uma vez que a administração de doses acima ou abaixo do valor declarado no rótulo podem desencadear efeitos adversos e ineficácia terapêutica, prejudicando o tratamento dos usuários (Melo; Andrade, 2019). Na Farmacopeia Brasileira, são descritos inúmeros métodos de doseamento de fármacos, que variam desde técnicas de fácil execução, como a volumetria, a técnicas mais robustas, tais como espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência (Brasil, 2019).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, o doseamento de comprimidos de dipirona é realizado pelo método de titulação por oxirredução, utilizando iodo como titulante (Brasil, 2019). A espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/VIS) é um método analítico que utiliza a luz (radiação magnética) para determinar a concentração de uma espécie química. Em um estudo desenvolvido por Bicalho *et al.* (2017), um método de doseamento de dipirona por espectrofotometria UV-Vis foi desenvolvido e validado e, quando comparado ao método de doseamento por titulação com iodo, a técnica de espectrofotometria UV/VIS foi considerada mais precisa e sensível, apresentado resultados mais confiáveis.

Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo comparativo entre as técnicas de titulação manual, titulação potenciométrica e espectrofotometria UV-Vis para o doseamento de comprimidos de dipirona 500 mg. Os ensaios foram realizados de acordo com as especificações presentes na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira e em estudos previamente publicados.

METODOLOGIA

Para a realização do estudo, foram adquiridos 4 lotes de comprimidos de dipirona 500 mg comercializados em farmácias 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). Os ensaios de determinação de peso, doseamento por titulação manual, doseamento por titulação potenciométrica e doseamento por espectrofotometria UV-Vis foram executados de acordo com as orientações presentes na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019), bem como em estudos científicos publicados (Dos Santos *et al*., 2021).

1. Determinação de peso

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada lote em uma balança analítica com precisão adequada. Com os valores obtidos na pesagem, foi realizada a determinação do peso médio, peso máximo, peso mínimo e desvio padrão relativo do peso das unidades analisadas utilizando o software Excel. De acordo com a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, é permitido, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio, contudo, nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas pela monografia. Para os comprimidos de dipirona 500 mg, o limite especificado é de ± 5% em relação ao peso médio.

ISSN: 2447-6161

2. Doseamento por titulação manual

Foram pulverizadas 20 unidades de cada lote e, em seguida, pesou-se uma quantidade de pó equivalente a 0,35 g. A amostra foi dissolvida utilizando 25 mL de água destilada e 5 mL de ácido acético glacial. A mistura foi agitada até a formação de uma dispersão homogênea. Posteriormente, foi transferido 1 mL de solução indicadora de amido. A amostra foi titulada com uma solução de iodo 0,05 M a baixa temperatura. Cada mL da solução de iodo equivale a 17,57 mg de dipirona.

3. Doseamento por titulação potenciométrica

O preparo das amostras foi similar ao preparo realizado na técnica de doseamento por titulação manual, exceto pela não utilização da solução indicadora de amido. A amostra foi analisada empregando-se uma solução de iodo 0,05 M como titulante. Para o cálculo do teor, elaborou-se uma planilha no software Excel contendo volumes pré-estabelecidos do titulante e o respectivo valor do potencial elétrico da dispersão em milivolts (mV), pelo qual pôde ser identificado o ponto de viragem utilizando-se a derivada.

4. Doseamento por espectrofotometria UV-Vis

O método de doseamento por espectrofotometria foi validado por Santos *et al.* (2021). O preparo da solução padrão consistiu na pesagem de 10 mg de Dipirona Substância Química de Referência. A amostra foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, que foi preenchido com HCl 0,1 M, obtendo-se concentração de 100 µg/mL. Posteriormente, realizou-se a diluição para a concentração de 20 µg/mL. O doseamento das amostras de dipirona em comprimidos (referência, genérico e similar) foi realizado na mesma concentração da solução padrão. As soluções foram analisadas no comprimento de onda de 258 nm, utilizando HCl 0,1 M como solvente e branco.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios citados acima foram realizados em laboratórios localizados nas dependências da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, e no departamento de farmácia da Universidade Federal do Ceará. No teste de determinação de peso, todos os lotes cumpriram as especificações presentes na Farmacopeia Brasileira, sendo aprovados no ensaio. Neste estudo, o teste de determinação de peso foi realizado com o intuito de calcular a quantidade de amostra necessária para a realização dos ensaios de doseamento por titulação manual e potenciométrica. Contudo, este teste é de suma importância no controle de qualidade de medicamentos, uma vez que valores de peso acima ou abaixo do especificado podem ocasionar em variações da concentração do ativo.

De acordo com a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, cada comprimido de dipirona deve conter, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de ativo (Brasil, 2019). No teste de doseamento por volumetria, foram encontrados, respectivamente, os seguintes valores para o lote do medicamento REF, GEN, SIM 1 e SIM 2: 97,80%; 88,94%; 87,26% e 86,34%, como mostra a Tabela 1. De acordo com os valores apresentados, apenas o lote do medicamento REF foi aprovado no teste, sendo os demais reprovados no ensaio.

No doseamento por titulação potenciométrica, os valores de teor encontrados para o lote do medicamento REF, GEN, SIM 1 e SIM 2 foram de, respectivamente, 101,27%; 79,60%; 79,33% e 78,27%.

ISSN: 2447-6161

Desta forma, apenas o lote do REF foi aprovado neste ensaio. Em um estudo desenvolvido por Fernandes *et al.* (2015), onde foram analisados lotes de medicamento similares de comprimidos de dipirona 500 mg, foi observado que um dos lotes testados apresentou teor inferior a 95%. A administração de medicamentos com teor acima ou abaixo dos limites especificados em sua monografia, podem ocasionar quadros de intoxicação e ineficácia terapêutica.

Com relação aos resultados obtidos no doseamento por espectrofotometria UV-Vis, foram obtidas, respectivamente, as seguintes concentrações de ativo para os lotes do medicamento REF, GEN, SIM 1 e SIM 2: 101,08%; 99,70%; 105,37%; 102,46%. Neste ensaio, observa-se que apenas o lote do SIM 1 foi reprovado, pois apresentou concentração acima dos limites estipulados. No estudo desenvolvido por Franco (2019), onde diferentes técnicas foram empregadas no doseamento de comprimidos de dipirona, 1 dos 5 lotes analisados pela técnica de espectrofotometria UV-Vis apresentou concentração acima dos limites estipulados.

As técnicas de doseamento de dipirona por titulação são baseadas em reações de oxirredução envolvendo o princípio ativo e a solução titulante de iodo. Neste sentido, os resultados provenientes desta técnica estão susceptíveis à interferentes, tais como a volatilização do titulante, fotossensibilidade do princípio ativo, necessidade de baixas temperaturas para o processamento da reação e o preparo da amostra. Desta forma, a técnica de titulação apresenta-se menos sensível e robusta quando comparada a técnicas instrumentais. Em contrapartida, a técnica de espectrofotometria UV-Vis é considerada mais precisa e sensível, além de possuir menor probabilidade de erros e maior confiabilidade nos resultados (Bicalho *et al.*, 2019; Franco, 2019; Santos *et al.*, 2021).

Além dos interferentes relacionados às técnicas de titulação, deve-se considerar a possível interferência dos excipientes presentes nas formulações nos resultados obtidos. Em uma análise qualitativa dos excipientes, observa-se que os lotes dos medicamentos GEN, SIM 1 e SIM 2 possuem componentes distintos daqueles observados no medicamento REF. Com isso, a diferença na composição das formulações pode dificultar o correto doseamento das amostras pelas técnicas de titulação empregadas.

CONCLUSÕES

No presente trabalho, realizou-se a comparação entre técnicas de doseamento de comprimidos de dipirona 500 mg. Nos ensaios de doseamento por titulação manual e potenciométrica, apenas o medicamento REF apresentou concentração de ativo adequada, sendo o único lote aprovado. Em contrapartida, no teste de doseamento por espectrofotometria UV-Vis somente o lote do SIM 1 foi reprovado, apresentando teor acima do limite especificado. Com isso, observa-se que o método por espectrofotometria UV-Vis se mostrou mais sensível para o doseamento de comprimidos de dipirona, fornecendo resultados mais confiáveis.

AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos a Farmácia Escola e ao Centro de Desenvolvimento e Ensaios Farmacêuticos (CEDEFAR) da UFC, ao grupo de pesquisa em Tecnologia Farmacêutica (TecFar), bem como a bolsa de fomento PIBIC/UNILAB, por proporcionarem a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

BICALHO, Aurélio Baêsso et al. Análise de qualidade por doseamento espectrofotométrico ultravioleta/visível

ISSN: 2447-6161

(UV/VIS) e titulação por oxirredução de dipirona sódica comprimidos 500 mg. **Revista Científica da Faminas,** v. 12, n. 2, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira.** 6a ed. Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação nacional de medicamentos essenciais- RENAME. **Brasília: Ministério da Saúde,** 2022.

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

DOS SANTOS, Eliane Silva; CARDOSO, Amanda dos Santos Teles; CAZEDEY, Edith Cristina Laignier. Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia,** v. 9, n. 3, p. 58-68, 2021.

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.

FERNANDES, Cristiane et al. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de são luis de montes belos (go) 1. **Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos,** v. 8, n. 2, 2015.

FRANCO, Rodrigo Gonçalves. Desenvolvimento de método analítico para determinação de dipirona em medicamentos usando a análise por injeção em batelada (bia) e comparação com métodos recomendados por farmacopeias. 2019. 47p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG, 2019.

MELO, C. C.; PEREIRA, D. B. S.; ANDRADE, Valéria Farias. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy,** v. 1, n. 2, p. 33-39, 2019.

ISSN: 2447-6161