

## AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS NÃO REVESTIDOS CONTENDO 500 MILIGRAMAS DE DIPIRONA MONOIDRATADA

### ASSESSMENT OF THE QUALITY AND PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF UNCOATED TABLETS CONTAINING 500 MILLIGRAMS OF DIPYRONE MONOHYDRATE

<sup>I</sup>Lavoisier Henrique Silva Alves, <sup>II</sup>Lívia Paloma Gomes Leite, <sup>\*III</sup>Diego Igor Alves Fernandes de Araújo

Resumo. O consumo de medicamentos genéricos e similares no Brasil ultrapassou 2,9 bilhões de unidades vendidas no ano de 2017. Entre os fármacos mais vendidos está a Dipirone, um derivado das pirazonas pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), com características antipiréticas e analgésicas significativas. A presente pesquisa teve por objetivo avaliar a equivalência de diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos não revestidos de dipirone monohidratada 500mg, adquiridos em drogaria da cidade de João Pessoa-PB. Para isso, foram determinados o peso médio dos comprimidos, sua resistência mecânica, a partir dos testes de dureza e friabilidade, verificados seus tempos de desintegração, comparados seus perfis de dissolução por meio de ensaios descritos na Farmacopeia Brasileira. Os resultados obtidos indicaram que, em geral, todas as amostras seguiram os parâmetros estabelecidos pela legislação: para os testes de peso médio, nenhuma amostra se mostrou fora do limite especificado; teste de doseamento, todos os avaliados apresentam resultados satisfatórios, em que as amostras exibiram teor de dipirone entre 98,41% e 99,63%. As amostras demonstraram tempo de dissolução inferior a trinta minutos e perfil de dissolução de acordo com sua monografia individual, com liberação de mais 75% do fármaco em 45 minutos. No estudo de perfil de dissolução, a amostra G obteve taxa de mais de 50% no perfil de similaridade (F<sub>2</sub>) comparado à amostra R, enquanto a amostra S obteve um valor de 24.93% no mesmo ensaio. Na determinação de umidade, nenhuma amostra demonstrou percentual de umidade acima de 10%. O presente trabalho comprovou que todas as amostras analisadas (R, G e S) estão em conformidade frente às especificações descritas na Farmacopeia Brasileira, obtendo aprovação em todos os testes aos quais foram submetidos e ainda apresentaram características que os confirmam enquanto produtos seguros e eficazes para utilização.

PALAVRAS-CHAVE: AINES; analgésico; ensaio farmacopeico; perfil de dissolução.

Abstract. The consumption of generic and similar drugs in Brazil exceeded 2.9 billion units sold in 2017. Among the top-selling drugs is Dipyrone, a pyrazolone derivative belonging to the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), with significant antipyretic and analgesic characteristics. The aim of this study was to assess the equivalence of different pharmaceutical specialties of uncoated dipyrone monohydrate 500mg tablets purchased from a drugstore in the city of João Pessoa-PB. To this end, the average weight of the tablets was determined, as well as their mechanical resistance, based on hardness and friability tests, their disintegration times were checked, and their dissolution profiles were compared using tests described in the Brazilian Pharmacopoeia. The obtained results indicated that, in general, all the samples complied with the parameters established by the legislation: for the average weight tests, no sample proved to be outside the specified limit; for the dosage test, all those evaluated presented satisfactory results, in which the samples showed a dipyrone content of between 98.41% and 99.63%. The samples showed a dissolution time of less than thirty minutes and a dissolution profile in accordance with their individual monograph, with more than 75% of the drug being released in 45 minutes. In the dissolution profile study, sample G obtained a rate of more than 50% in the similarity profile (F<sub>2</sub>) compared to sample R, while sample S obtained a value of 24.93% in the same test. In the moisture determination, no sample showed a moisture percentage above 10%. This work proved that all the samples analyzed (R, G and S) comply with the specifications described in the Brazilian Pharmacopoeia, passing all the tests to which they were submitted and also presenting characteristics that confirm them as safe and effective products for use.

KEYWORDS: NSAIDs; analgesic; pharmacopoeial test; dissolution profile

<sup>I</sup>Graduação em Farmácia  
Faculdades Nova Esperança  
CEP:58067-698.João Pessoa, PB  
Orcid: 0000-0003-0762-2841

<sup>II</sup>Graduação em Farmácia  
Faculdade São Francisco da Paraíba  
CEP: 58900-000. Cajazeiras, PB  
Orcid: 0000-0003-1761-4749

<sup>\*III</sup>Doutorado em Ciências Farmacêuticas  
Faculdades Nova Esperança  
diegoigor@gmail.com  
CEP: 58067-698. João Pessoa, PB  
Orcid: 0000-0002-8032-6240

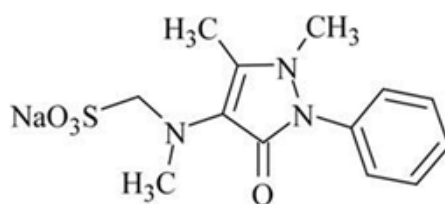
## INTRODUÇÃO

Medicamentos isentos de prescrição (MIPs) são os mais utilizados pela população na prática da automedicação, em decorrência da sua facilidade de acesso e a não exigência da prescrição médica para a sua obtenção. Porém, não só os MIPs fazem parte do cenário da automedicação, pois, segundo dados levantados por Freitas (2018), os principais medicamentos utilizados foram os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), tendo uma porcentagem de 75% no quadro total, seguidos por: anticoncepcionais com 11%, Antialérgicos, Expectorantes, Corticoides e Hepatoprotetores juntos com 8%; diuréticos com 3%, antidepressivos com 2% e anorexígenos com 1%.<sup>1</sup>

Os AINES são uma classe de medicamentos que têm ação anti-inflamatória, antitérmica e analgésica, atuando no sistema nervoso central e periférico diretamente no estímulo nociceptivo da dor, levando assim, a alterações cognitivas no usuário. Todavia,

sua ação não gera dependência.<sup>2</sup> O uso de AINES a longo prazo pode acarretar úlceras gástricas e duodenais, isso se faz, devido a sua ação que provoca o bloqueio da COX-1 (ciclo-oxigenase 1).<sup>3</sup>

A dipirona ou metamizol, cuja nomenclatura IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) é o ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico (Figura 1), é um derivado das pirazolonas, considerada um medicamento isento de prescrição (MIP), bastante utilizado pela população brasileira nas suas diferentes formas farmacêuticas (comprimidos, injetável, solução oral e supositórios). É classificado como analgésico não opioide, pois apresenta especificidades antipiréticas e analgésicas, é pertencente da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais, tem efeito anti-inflamatório fraco, mas com potente ação analgésica e antitérmica.<sup>4,5</sup>



**FIGURA 1.** Fórmula estrutural da dipirona monoidratada.<sup>6</sup>

Seu mecanismo de ação anti-inflamatória baseia-se na inibição das ciclo-oxigenases (COXs). Sua ação ocorre tanto no sistema nervoso central como no periférico, sendo bastante indicada e utilizada para dores de leve a moderada, como: dores musculares, pós-operatórias, reumáticas, cefaleia, dores dentais e de outras origens.

Também é indicada quando há quadros febris em que a utilização do ácido acetil salicílico (AAS) fica restrita.<sup>4,5</sup>

O controle de qualidade baseia-se em um conjunto de diretrizes que fazem parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e asseguram que os medicamentos estão em concordância com a farmacopeia.

A não conformidade com as diretrizes farmacopeicas pode gerar perda de registro do produto e licença de funcionamento.<sup>6</sup> Os produtos que não apresentam qualidade aceitável podem prejudicar a saúde do paciente. Assim, é necessário um controle de qualidade e uma inspeção sanitária rigorosa, a fim de identificar e diminuir erros por meio de testes de bioequivalência e biodisponibilidade, para avaliar que os medicamentos fabricados são eficazes e seguros.<sup>7</sup> Os principais testes físico-químicos para verificação da qualidade de comprimidos não revestidos são: determinação de peso, friabilidade, doseamento, dureza, uniformidade de dose unitária, dissolução e desintegração.<sup>8</sup>

Segundo a Reunião da Diretoria Colegiada (RDC) 301, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de 21 de agosto de 2019, o campo do controle de qualidade é de extrema importância para garantir a equivalência e a qualidade dos medicamentos confeccionados, visto que este setor é responsável por assegurar a qualidade dos produtos acabados, matérias-primas e insumos. Por conceito, equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco (mesmo sal ou éster da mesma molécula terapêutica

ativa), mesma via de administração, forma farmacêutica e é exatamente igual em relação à potência e concentração. Sabendo disto, equivalência farmacêutica representa a parte de comprovação de que dois medicamentos são equivalentes de acordo com os resultados obtidos nos ensaios *in vitro*. Diferenças nos resultados dos ensaios podem indicar diferenças na biodisponibilidade, afetando assim, a bioequivalência.<sup>9,10,11</sup>

O registro de um novo medicamento seja genérico ou similar deve ser feito perante a Anvisa a qual determina e fornece instruções para a realização dos ensaios de estabilidade e especificações do medicamento que deve atestar sua bioequivalência (*in vivo*) e sua equivalência farmacêutica (*in vitro*), diante do medicamento de referência, circunstância esta indispensável para certificar sua equivalência terapêutica entre o medicamento referência e o postulante similar ou genérico.<sup>11</sup>

Diante do exposto, o presente trabalho visou avaliar, através de parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, a qualidade total e a equivalência farmacêutica entre comprimidos não revestidos contendo 500 miligramas de dipirona monoidratada, em três especialidades farmacêuticas: referência, genérico e similar.

## METODOLOGIA

Para realização do presente estudo, foram utilizados comprimidos não revestidos de 500mg de Dipirona monoidratada, provenientes de três laboratórios distintos, adquiridos em drogaria na cidade de João Pessoa (PB), em três especialidades

farmacêuticas diferentes, referência identificado por (R; Lote: ARA00903R), genérico (G; Lote: 201349) e similar (S; Lote C14387). Os testes foram realizados no Laboratório Multidisciplinar VIII das Faculdades Nova Esperança (FACENE), no

período de novembro a dezembro de 2021.

A realização do ensaio de doseamento por Espectrofotometria UV-VIS, por se tratar de um método não farmacopeico, necessitou de uma validação parcial de metodologia analítica para atender às exigências da RDC 166 de 2017 (Art. 9º),<sup>12</sup> em casos de transferência de metodologia entre laboratórios. Foram avaliados os parâmetros linearidade, precisão e especificidade.

Para avaliação da especificidade, foram preparadas as amostras Branco (água destilada e solução de HCl 0,1M), Amostra 100% (5 mcg de dipirona/mL) e Padrão 100% (5 mcg padrão analítico de dipirona/mL). O ensaio de linearidade foi conduzido com 5 concentrações (1, 3, 5, 7 e 10 mcg/mL) do padrão analítico, e as curvas de calibração foram obtidas em três dias consecutivos. O espectrofotômetro (Phox UV12, Brasil) foi ajustado para o comprimento de onda de 258 nm. Os ensaios de precisão e precisão intermediária, foram realizados utilizando a amostra R em concentração final de leitura de 5 mcg/mL. Foram preparadas 9 amostras em 2 dias consecutivos.

Os ensaios de controle de qualidade: peso médio, friabilidade, dureza e desintegração foram conduzidos de acordo com as metodologias gerais descritas na

Farmacopeia Brasileira.<sup>11</sup>

Para o doseamento, foram triturados 20 comprimidos de cada especialidade, em seguida foram pesados 57,9 mg, 52,7 mg e 57,1 mg das amostras G, R e S, respectivamente, quantidade equivalente a 50 mg de dipirona.

O material foi solubilizado e diluído em solução de ácido clorídrico (HCl) 0,1M até a concentração final para leitura (5 mcg/mL).

O estudo do perfil de dissolução comparativo foi realizado utilizando os parâmetros especificados na monografia oficial do fármaco.<sup>13</sup> Foi empregado um dissolutor (ETHIK modelo 301AC, Brasil). O meio de dissolução foi ácido clorídrico (HCL) 0,1 M, volume do meio de 500 ml, aparelhagem utilizada, pás a 50 rotações por minuto, por 45 minutos. Em tempos pré-determinados, (1, 3, 5, 10, 20, 30 e 45 min), amostras de 5 ml do meio de dissolução foram retiradas, sendo o volume repostado com volume idêntico. As amostras foram filtradas, diluídas apropriadamente com solução de HCl 0,1M e as absorbâncias foram medidas em 258 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Para comparar os perfis de dissolução dos medicamentos G e S, em relação ao R, foram calculados, a partir das cedências médias (n= 12) em cada intervalo de tempo, o fator de similaridade (F2) e diferença (F1), segundo as equações (Figura 2).<sup>14</sup>

$$f1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |Rt - Tt| / \sum_{t=1}^n Rt \right\} \times 100$$

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

**FIGURA 2.** Equações para cálculo do fator de diferença (F1) e fator de similaridade (F2).<sup>14</sup>

Onde: n, número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F<sub>2</sub>; Rt, valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o Medicamento de Referência

ou Comparador; Tt, valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo t.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os aspectos visuais foram analisados e pôde ser observado que todos os comprimidos apresentaram cor, forma, datação e lote legíveis dentro da normalidade.

De acordo com os dados obtidos, foi observado que o método foi específico para a identificação da dipirona.<sup>12</sup> As absorvâncias aferidas neste parâmetro estão apresentadas na Tabela 1.

**TABELA 1:** Dados da especificidade.

Especificidade	
Tipo de Amostra	ABS média
Branco (água destilada)	-0,001
Branco (solução HCl 0,1M)	0,000
Amostra 100%	0,139
Padrão 100%	0,140

Fonte: Dados da pesquisa.

Utilizando os dados obtidos no parâmetro linearidade (Tabela 2), foi possível construir uma curva de calibração contendo cinco pontos (1, 3, 5, 7, 10 mcg/mL) e obteve-se a equação da reta ( $y = 0,0273x + 0,007$ ), que demonstrou fator de correlação linear ( $r=0,9995$ ) acima de 0,99, conforme

preconizado pela legislação.<sup>12</sup> Estes resultados indicam que há uma correlação crescente entre a concentração do marcador dipirona e a resposta obtida em absorvância pelo equipamento, favorecendo a quantificação do marcador de forma reprodutível.

**TABELA 2:** Dados da linearidade

Linearidade	
Concentração	ABS média
1	0,034
3	0,091
5	0,140
7	0,199
10	0,280

Fonte: Dados da pesquisa.

Para a avaliação do parâmetro precisão, foram realizadas análises em dois dias consecutivos, por analistas diferentes, e foi possível observar que o desvio padrão relativo foi inferior ao valor estabelecido pela agência regulatória (5%), apresentando precisão (1,405%) e precisão intermediária (1,682%).<sup>12</sup>

Desta forma, foi possível confirmar que a adaptação do método baseada na

metodologia proposta pela Farmacopeia Brasileira para a quantificação do marcador dipirona foi específica, linear e precisa, confirmando a sua aplicabilidade e segurança no processo de doseamento do analito em questão.

A Tabela 3 apresenta os dados dos ensaios de peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e doseamento.

**TABELA 3:** Resultados de peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e doseamento no estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona (500 mg).

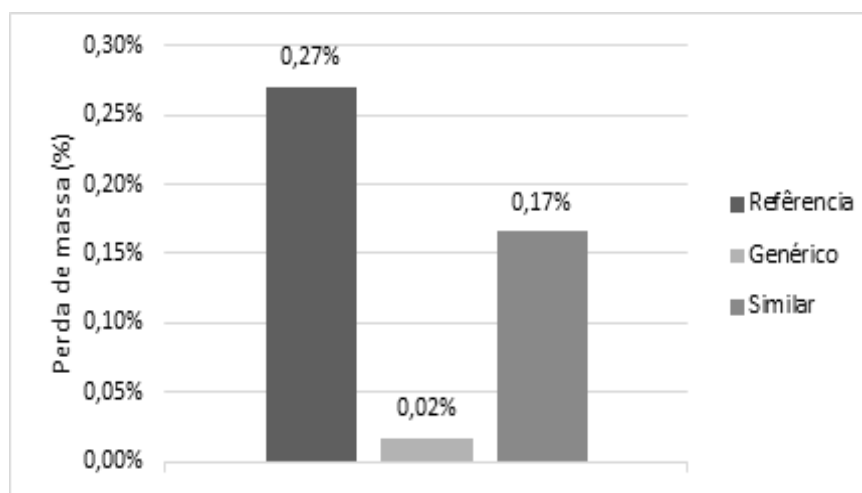
Medicamento	Peso médio (mg) [DPR %]	Dureza (N) [DPR %]	Friabilidade (%)	Tempo de Desintegração (min)	Teor (%) [DPR %]
R	579,2 [0,82]	105,9 [2,54]	0,27	6,48	99,63 [0,74]
G	527,2 [1,07]	158,3 [2,11]	0,02	4,53	99,39 [1,13]
S	571,8 [0,65]	125,6 [2,23]	0,17	9,42	98,41 [1,14]

Fonte: Dados da pesquisa.

Para o ensaio de peso médio foi utilizada uma balança analítica (Bel modelo M214AIH). Os resultados (Tabela 1) demonstraram que todas as amostras estavam dentro do limite especificado pela *Farmacopeia Brasileira*<sup>11</sup> no qual se permitem até 2 comprimidos fora da faixa de variação (comprimidos não revestidos  $\pm 5\%$ ), portanto todos os produtos analisados cumpriram o teste. Os resultados observados assemelham-se aos encontrados em outro estudo<sup>7</sup> no qual foi feita uma análise comparativa de dipirona monoidratada, com as apresentações genérico, referência e similar, que apresentaram resultados satisfatórios no ensaio em questão, não revelando, assim, nenhum comprimido fora da faixa de variação determinada pelo compêndio oficial.

Os resultados obtidos neste ensaio podem demonstrar se a tecnologia aplicada no processo de pesagem, mistura e compressão estão sendo adequados, pois indicam homogeneidade na mistura dos pós e boa fluidez durante o processo de compressão, visto que o peso das formas farmacêuticas é proporcional à quantidade de fármaco que o medicamento possui.<sup>7,15</sup>

No ensaio de friabilidade foram utilizados 20 comprimidos de cada amostra submetidos ao friabilômetro (Ethik modelo 300D), ajustado para 25 rotações por minuto, por um período de 4 minutos, em que foi possível observar a resistência das amostras à abrasão provocada por aparelho mecânico. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 3.



Fonte: Dados da pesquisa.

**FIGURA 3:** Resultados dos ensaios de friabilidade.

Ao observar a figura 3, pode-se verificar que as amostras R, G e S evidenciam perdas de 0,27%, 0,02% e 0,17%, respectivamente. Assim, todas as amostras estão contempladas no limite especificado pelo compêndio oficial que preconiza que as amostras podem ter perda igual ou inferior a 1,5% de massa.<sup>11</sup>

Em estudo realizado para avaliação dos aspectos físico-químicos de comprimidos contendo 500 mg de dipirona, foi possível observar que as amostras obtiveram uma perda de massa inferior ao limite especificado, podendo-se atestar, preliminarmente, sua resistência mecânica nos processos de emblistagem, embalagem, transporte e manuseio pelo paciente.<sup>16</sup> Uma alta friabilidade pode resultar em perda de princípio ativo, em consequência perdendo eficácia terapêutica, resultando numa não adesão do paciente ao tratamento, devido a algum comprimido que apresente quebras ou rachaduras antes mesmo da sua administração.<sup>6</sup>

No ensaio de dureza foram utilizadas 10 unidades de cada amostra. Cada uma foi submetida à ação de um durômetro (Ethik ATTS) e o valor necessário para esmagá-

lo foi registrado. Os resultados obtidos nesse ensaio têm valor informativo e não possuem especificação segundo a *Farmacopeia Brasileira*.<sup>11</sup> Conforme na Tabela 1, a amostra G mostrou-se com maior dureza quando comparada as demais. Esses dados corroboram com os resultados obtidos na avaliação da friabilidade quando a amostra G apresentou-se como a menos friável, traçando assim, um perfil de resistência mecânica mais alto. O mesmo comportamento foi observado para as outras amostras em que o medicamento S apresentou a 2ª maior dureza e a 2ª menor perda por friabilidade.

Enquanto o medicamento R denunciou os piores resultados para os dois testes.

Os resultados obtidos no ensaio quando comparados frente às especificações da *Farmacopeia Brasileira* (1988) são satisfatórios, visto que, segundo o que está descrito nos compêndios oficiais, o valor mínimo de dureza aceitável é de 30 N que equivale a 3 Kgf.<sup>17</sup>

Foram utilizados 6 comprimidos de cada amostra para o ensaio de desintegração, submetidos a um desintegrador Ethik (modelo

301D), utilizando de banho-maria a 37 °C e água destilada como meio de desintegração, observando-se o tempo desse processo. Todas as amostras analisadas desintegraram em tempo inferior a 30 minutos, conforme limite estabelecido.<sup>11</sup>

A amostra R apresentou um tempo de desintegração inferior aos demais, demonstrou perda de pó superior às outras amostras (Figura 4) e menor resultado nos ensaios de dureza. Esses resultados montam um parâmetro de resistência mecânica individual de cada amostra, mas não devem ser levados como uma regra a ser seguida. O presente resultado segue a coerência do método aplicado de compressão, densidade e fluxo dos pós.<sup>18</sup>

Levando em conta que a biodisponibilidade só ocorre depois do processo de desintegração da forma farmacêutica sólida no meio, o ensaio de desintegração configura-se uma etapa determinante no processo de absorção.<sup>4</sup>

Como observado na Tabela 3, todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios no ensaio de doseamento (> 95% e < 105% de teor de Dipirona)<sup>13</sup>, confirmando assim, que nenhuma amostra apresentou quantidade superior ou inferior da declarada de

fármaco presente na formulação. Este ensaio corresponde a um dos mais importantes, pois, por meio dele, é possível averiguar se a dose declarada de fármaco que está presente no medicamento é a mesma que está descrita na sua formulação. Assim, atestando que o paciente não usará um medicamento que apresente uma quantidade superior ou inferior de fármaco e evitando interferências significativas no tratamento do paciente e no efeito terapêutico do medicamento.<sup>4,6,15</sup>

O ensaio de perfil de dissolução comparativo dos comprimidos de dipirona monoidratada foi realizado em um dissolutor (ETHIK modelo 301AC). Os resultados foram organizados e estão dispostos na Tabela 4. A quantidade de fármaco que está presente no medicamento é a mesma que está descrita na sua formulação. Assim, atestando que o paciente não usará um medicamento que apresente uma quantidade superior ou inferior de fármaco e evitando interferências significativas no tratamento do paciente e no efeito terapêutico do medicamento.<sup>4,6,15</sup>

O ensaio de perfil de dissolução comparativo dos comprimidos de dipirona monoidratada foi realizado em um dissolutor (ETHIK modelo 301AC). Os resultados foram organizados e estão dispostos na Tabela 4.

**TABELA 4:** Resultados do perfil de dissolução comparativo de dipirona (500 mg) no estudo de equivalência farmacêutica entre medicamentos Referência (R), Genérico (G) e Similar (S).

Medicamento	Estágio	Maior teor dissolvido (%)	Menor teor dissolvido (%)	Média dissolvida (%)	DPR (%)
R	E1	99,63	99,27	99,51	0,51
G	E1	98,90	98,17	98,53	0,87
S	E1	90,84	82,05	87,67	3,56

Fonte: Dados da pesquisa.



De acordo com os dados expostos na tabela acima, todas as amostras estão dentro do limite especificado por sua monografia individual, que expressa que 75% do fármaco deve estar disperso no meio de dissolução após o tempo de 45 minutos.<sup>13</sup> Entretanto, os resultados das amostras R e G são mais homogêneos, corroborando com os do ensaio de desintegração (Tabela 3), que demonstram que as amostras R e G apresentaram liberação de conteúdo mais rápida que a amostra S, mais lenta que as demais.

Os resultados obtidos no ensaio são semelhantes aos obtidos em outro estudo<sup>19</sup> em que sua amostra G3 também demonstrou ter uma liberação de fármaco bastante demorada em relação às demais. Contudo, os resultados obtidos neste trabalho foram satisfatórios demonstrando sucesso nos processos de granulação, formulação e compressão, indicando que todas as amostras têm um perfil de dissolução rápida, levando em consideração que as amostras liberaram no mínimo 90 % do fármaco no período de 45 minutos.<sup>9,20</sup>

Essa aprovação no ensaio citado acima não foi a mesma encontrada em outros trabalhos<sup>4,7</sup>. Nestes, amostras similares e genérica apresentaram resultados fora das especificações descritas na monografia

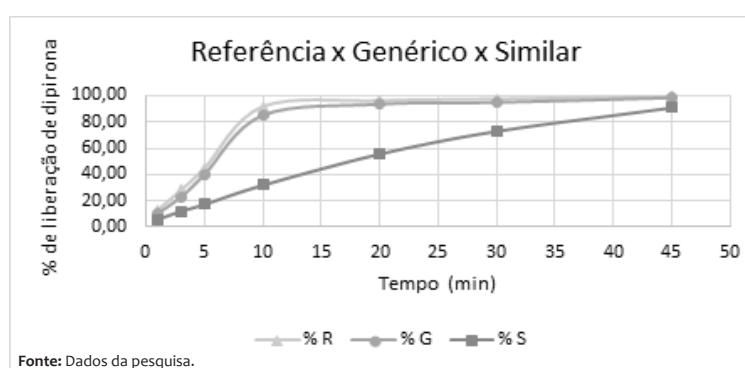
individual do medicamento, com valores inferiores ao especificado, em que a amostra genérica (G3) não liberou 75 % do fármaco no meio e foi considerada reprovada após os 3 estágios de dissolução.

O ensaio pontual do teste de dissolução pode ser insuficiente para avaliar a liberação do ativo no meio. Foi possível observar que apesar de amostras que atenderam a especificação de liberação (teor) em 45 min, apresentaram perfil de dissolução mais lento, não compatível ao medicamento de referência. Assim, é relevante salientar que a amostra G2 também teria sido considerada adequada, se fosse julgado somente o ensaio de dissolução propriamente dito ou de um ponto.<sup>21</sup>

De acordo com os dados obtidos neste ensaio, foi possível montar um gráfico comparando as curvas de dissolução das três amostras.

Utilizando as equações de diferença e similaridade (F1 e F2) calcularam-se os seus respectivos valores, levando em consideração que o resultado de F2 deve ser superior a 50% e o resultado de F1 inferior a 15%, para que as curvas sejam consideradas semelhantes.<sup>14</sup>

As curvas do perfil de dissolução dos comprimidos de dipirona R, G e S estão apresentadas na Figura 4.



**FIGURA 4:** Porcentagem de liberação do fármaco das 3 amostras (R, G e S) no meio de dissolução em relação ao tempo.

A aplicação das equações evidenciou os valores de 5,44% e 68,74% para a amostra G. Enquanto a amostra S apresentou os valores de 39,27% e 24,93% para os fatores F1 e F2, respectivamente. Conforme os dados de F1 e F2, foram observadas diferenças significativas nos perfis de dissolução da amostra S em relação a seu medicamento de referência, sendo esta considerada não equivalente. Todavia, como já demonstrava nos ensaios anteriores, a amostra G mostrou-se equivalente à amostra R, demonstrando valores de diferença e similaridade dentro dos limites aceitáveis.<sup>14</sup>

Em estudo avaliando o perfil de dissolução de 3 medicamentos genéricos e 2 similares de dipirona monoidratada (500 mg), foi possível observar resultados semelhantes aos encontrados neste trabalho. Visto que as

## CONCLUSÃO

O controle e garantia da qualidade dentro de uma indústria farmacêutica tem papel primordial, pois garantem diversos tipos de propriedades e parâmetros que vão certificar se o produto é seguro, eficaz e se não irá causar nenhum dano à saúde do paciente. Portanto, por meio do controle de qualidade físico-químico se consegue atestar se os métodos aplicados em todo processo de fabricação foram adequados.

Também se faz essencial que o controle de qualidade de medicamentos atue fora da indústria farmacêutica, na forma de fiscalizações regulares por órgãos competentes, a fim de que possa haver uma

amostras S avaliadas também apresentaram dificuldade de liberação do princípio ativo e não foi possível atingir os valores preconizados, sendo reprovados no ensaio.<sup>21</sup>

O presente trabalho evidencia a qualidade de medicamentos comercializados em suas diferentes classes, garantindo a segurança dos medicamentos genéricos, similares e de referência, comprovando desta forma a importância e aplicabilidade da legislação e fiscalização da produção industrial de medicamentos. O monitoramento constante por meio de estudos comparativos é uma medida que visa controlar a qualidade destes medicamentos e que estes estudos podem apontar falhas no processo produtivo, resultando em possível ineficiência terapêutica.<sup>22</sup>

garantia extra da qualidade e da segurança dos produtos que são comercializados no país. Todas as amostras analisadas nesta presente pesquisa (R, G e S) foram aprovadas frente às especificações descritas na *Farmacopeia Brasileira*, tendo aprovação em todos os testes físico-químicos aos quais foram submetidos.

Entretanto, foi possível detectar a não conformidade no ensaio de performance (perfil de dissolução) do medicamento similar avaliado, não sendo considerado equivalente ao medicamento de referência e sugerindo possível impacto na efetividade do tratamento medicamentoso.

## REFERÊNCIAS

1. De Freitas, A. N., Melo, O. F. Análise da automedicação por clientes em uma farmácia

comunitária. *Essentia-Revista de Cultura, Ciência e Tecnologia da UVA*. 2018; 19(1), 31-39.

1. Katzung, B. G., editor. *Farmacologia Básica e clínica*. 10. ed. São Paulo: McGraw Hill Brasil; 2010.
3. Batlouni, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebovasculares e renais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010; 94 (4), 556-63.
4. Farias, J. F., Pelegrini, D. D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*. 2016; 11 (1), 48-57.
5. Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., editores. *Farmacologia*. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
6. Peixoto, M. M., Junior, A. F. S., Santos, C. A. A., Junior, E. C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. *Infarma*. 2005; 16(13-14), 69-73.
7. Cruz, N. P. Controle de qualidade físico-químico de dipirona monoidratada comprimido 500mg de medicamentos similares, genéricos e de referência comercializados nas farmácias do município de Santo Antonio de Jesus-BA. Governador Mangabeira. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Farmácia] - Faculdade Maria Milza; 2017.
8. Tomasi, J. W. Avaliação do perfil de dissolução de um medicamento genérico bioisento. Criciúma. Trabalho de Conclusão de curso [Graduação em Farmácia] - Universidade do Extremo Sul Catarinense; 2013.
9. Rocha, A. C., Braga, R. R., Da Silva, E. R. Análise da qualidade físico-química de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil. *Saúde. Com-Ciência*. 2014; 1(1).
10. Storpirtis, S., Marcolongo, R., Gasparotto, F. S., Vilanova, C.M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*. 2004; 16 (9-10), 51-56.
11. Brasil. *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019ª; 1, 782-784.
12. Brasil. Resolução RDC 166/2017. Guia para validação de métodos analíticos. Ministério da Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 24 jul 2017.
13. Brasil. *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019b; 2, 750-1.
14. Brasil. Resolução RDC 31/2010. Guia para realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 11 ago 2010.
15. Sanches, A. M. B., Pereira, G. G. Análise de comprimidos de captopril de 25mg, nas apresentações referência, genérico e similar. *Revista congrega*. 2017; 1, 145-160.
16. Silva, J. P. Avaliação dos aspectos físicos do comprimido de dipirona 500mg entre referência genérico e similar comercializada em drogaria da cidade de Amelia Rodrigues. Governador Mangabeira. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Farmácia] - Faculdade Maria Milza; 2019.
17. Bueno, C. S., Weber, D., Moreira, A. C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. *Rev. Bras. Farm.* 2010; 91 (3), 126-32.
18. Medeiros Júnior, I. J. A. Controle da qualidade físico-químico de comprimidos de

dipirona sódica disponíveis no município de Cuité-PB. Cuité. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Farmácia] – Universidade Federal de Campina Grande; 2013.

19. Lopes, R. A., Neves, F. A. R. Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril. *J. Bras. Nefrol.* 2010; 32 (2), 173-181.

20. Moisés, R. P. Tecnologia de produção de comprimidos. *Fármacos & Medicamentos.* 2006; 7 (38), 38-46.

21. Cardoso, A. S. T., Cazedey, E. C. L., Santos, E. S. Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia.* 2021; 9 (3), 58-68.

22. Correia, L. F., Gouvêa, M.M., Macedo, E. V., Peregrino, C. A. F., Mourão, S.C. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Farm.* 2015; 96 (2), 1266-1284.