



**UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR
CURSO FARMÁCIA MODALIDADE DE
EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA – METODOLOGIA
SEMIPRESENCIAL DA UNIVERSIDADE PARANAENSE -
UNIPAR**

**GIOVANI OLIVEIRA DOS SANTOS
IANCA CAMILA FERREIRA MENDES**

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS MEDICAMENTOS
DIPIRONA SÓDICA COMPRIMIDO GENÉRICOS E DE
REFERÊNCIA POR MEIO DA TÉCNICA DE DISSOLUÇÃO**

**Toledo
2022**

**GIOVANI OLIVEIRA DOS SANTOS
IANCA CAMILA FERREIRA MENDES**

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS MEDICAMENTOS
DIPIRONA SÓDICA COMPRIMIDO GENÉRICOS E DE
REFERÊNCIA POR MEIO DA TÉCNICA DE DISSOLUÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – Campus Toledo, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Eleandro Aparecido Tronchini

**Toledo
2022**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaríamos de agradecer a Deus, pois nada seria possível sem ele.

Gostaríamos de agradecer as nossas famílias por nos apoiar em todos os momentos.

Aos nossos colegas de trabalho, deixamos um agradecimento especial, por nos orientarem em todo o processo de graduação, mostrando os melhores caminhos a serem seguidos como profissionais.

A todos que de alguma forma participaram da nossa história acadêmica até aqui, professores, colegas de profissão, amigos, familiares e outros.

E, ao nosso querido orientador, um agradecimento especial, por nos auxiliar nessa etapa conclusiva tão importante para nossa carreira.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. METODOLOGIA.....	10
2.1 AMOSTRAS.....	10
2.2 TÉCNICA.....	10
2.3 ESTATÍSTICA.....	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4. CONCLUSÃO.....	18
5. REFERÊNCIA.....	19

Análise comparativa entre os medicamentos Dipirona Sódica Comprimido Genéricos e de Referência por meio da técnica de Dissolução

Giovani Oliveira dos Santos¹; Ianca Camila Ferreira Mendes¹; Eleandro Aparecido Tronchini²

¹Acadêmico(a) do Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR

²Docente de Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR.

RESUMO

A dipirona é o princípio ativo de um dos analgésicos mais utilizados no Brasil. A mesma tem apresentação genérica e de referência, os medicamentos referência são produtos inovadores, os primeiros a serem registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária e possuem cinco anos de patente. Os medicamentos genéricos são aqueles que surtem o mesmo efeito no organismo, tem as mesmas características que o de referência, mas o nome comercial é o princípio ativo. O medicamento genérico possui uma maior acessibilidade devido ao baixo valor de custo para quem fabrica, e o mesmo pode se dizer para quem o compra, no caso o paciente/cliente, pois o mesmo se torna mais barato, devido o processo fabril ser mais curto e simples, quando comparado ao medicamento inovador (referência), pois não há a necessidade de se realizar todo o estudo de pesquisa inicial in vivo e in vitro, como é exigido nos medicamentos de referência. Além do processo de pesquisa e desenvolvimento ser mais curto para o genérico, a vantagem perante as indústrias diz respeito a flexibilidade das indústrias utilizarem ativos mais acessíveis, e excipientes que os tornam mais baratos. O objetivo do presente trabalho é apresentar por método quantitativo, o quanto um medicamento Genérico em relação ao medicamento Referência podem ser considerados iguais. Os mesmos atenderam as especificações que a RDC 31/2010 estabelece sobre comparativo de dissolução, onde a avaliação quantitativa dos fármacos foram realizados atendendo todas as normativas presentes no processo de BPF. O resultado que foi apresentado e que ficou distante quando comparado ao Referência foi o medicamento genérico (MG1) que apresentou resultados abaixo do esperado em comparação aos outros testados, mas aceitável num contexto e avaliação geral, mostrando que alguns fatores de avaliação dos produtos e de formulação podem ter ocasionado disparidade de resultado, pois podem em todos os casos terem sofrido interferências de alguns fatores como solubilidade, tamanho de partícula e forma farmacêutica. Sendo assim, concluímos que tivemos resultados satisfatórios em nossas análises, pois os medicamentos genéricos estiveram dentro dos limites seguros que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária exige, mostrados através do perfil de dissolução que garante a segurança dos medicamentos e mostra que a classe dos medicamentos genéricos é tão segura quanto a classe dos referencias.

Palavras chave: Genéricos, Medicamentos, Dipirona, Dissolução.

Comparative analysis between Generic and Reference Dipyron Sodium drugs through the Dissolution technique

ABSTRACT

Dipyron is the active principle of one of the most used analgesics in Brazil. It has a generic and reference presentation, the reference drugs are innovative products, the first to be registered with the National Health Surveillance Agency and have a five-year patent. Generic drugs are those that have the same effect on the body, have the same characteristics as the reference drug, but the trade name is the active ingredient. The generic drug has greater accessibility due to the low cost for those who manufacture it, and the same can be said for those who buy it, in this case the patient/client, as it becomes cheaper, due to the shorter manufacturing process and simple, when compared to the innovative medicine (reference), since there is no need to carry out the entire initial research study in vivo and in vitro, as required in reference medicines. In addition to the research and development process being shorter for the generic, the advantage for the industries concerns the flexibility of the industries to use more accessible actives, and excipients that make them cheaper. The objective of the present work is to present, by quantitative method, how much a Generic medicine in relation to the Reference medicine can be considered equal. They met the specifications that RDC 31/2010 establishes on dissolution comparison, where the quantitative evaluation of drugs was carried out in compliance with all regulations present in the GMP process. The result that was presented and that was distant when compared to the Reference was the generic medicine (MG1) that presented results below the expected in comparison to the other tested, but acceptable in a context and general evaluation, showing that some factors of evaluation of the products and of formulation may have caused disparity in the result, as they may in all cases have suffered interference from some factors such as solubility, particle size and pharmaceutical form. Therefore, we concluded that we had satisfactory results in our analyses, as the generic drugs were within the safe limits that the National Health Surveillance Agency requires, shown through the dissolution profile that guarantees the safety of the drugs and shows that the class of generic drugs it is as safe as the references class.

Keywords: Generics, Medicines, Dipyron, Dissolution.

1. INTRODUÇÃO

A dipirona sódica (também conhecida como metamizol) trata-se de um pó branco e inodoro, solúvel em água e metanol. Possui a fórmula molecular $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ e massa molar de $351,37 \text{ g mol}^{-1}$ (BRASIL A, 2010). Sua estrutura molecular está representada na figura 1:

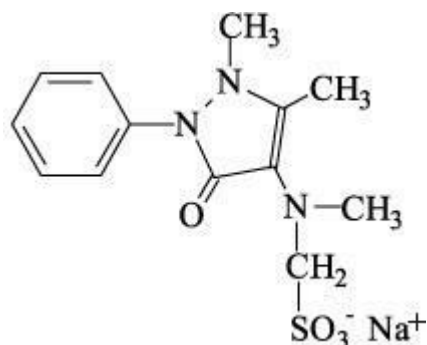


Figura 1 – Fórmula estrutural da dipirona sódica. (Fonte: Pereira et al., 2002)

A dipirona é o princípio ativo dos medicamentos analgésicos mais utilizados no Brasil, indicada especialmente para o alívio de dores de cabeça, além de ser muito utilizada como antipirético. Cerca de 80% das vendas são realizadas sem prescrições médica, sendo comercializada principalmente na sua forma sódica (FATIBELLO FILHO, 2005).

O uso terapêutico da dipirona sódica foi proibido em alguns países, incluindo os Estados Unidos da América (EUA), devido a sua associação à agranulocitose, uma rara doença que causa a diminuição dos glóbulos brancos, além de supostamente causar anemia aplástica (DIOGO, 2003). Nesse contexto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) organizou um painel de debates com cientistas nacionais e internacionais, para liberar a comercialização da dipirona no Brasil (AUGUSTOS, 2001).

Hoje a dipirona tem como apresentações a forma genérica e de referência. Os medicamentos de referência, também conhecidos como “de marca” por terem marca comercial bem conhecida, são aqueles que possuem eficácia e segurança cientificamente comprovadas. Geralmente são produtos inovadores, com registo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Já os genéricos são medicamentos que têm as mesmas características e produzem no organismo os mesmos efeitos que um medicamento de marca, mas não têm nome comercial e são vendidos pelo princípio ativo (substância

que produz os efeitos terapêuticos) (ANVISA, 2010).

Na década de 1970, o país passou a discutir o processo de medicamentos genéricos, culminando com a edição do Decreto nº 793, que foi revogado pelo nº 3.181, de 23 de setembro de 1999, que regulamentou a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Na década de 1990, com a aprovação da Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, foram criadas as condições para a implantação de medicamentos genéricos, atendendo às normas adotadas pela Organização Mundial da Saúde, países europeus, Estados Unidos e Canadá. Em 2000, foi aprovado o primeiro registro de medicamentos genéricos. Naquele ano, 182 registros de medicamentos genéricos foram aprovados e ações foram tomadas para fiscalizar a produção desses medicamentos, incluindo incentivos à importação (OLIVEIRA. V. 2019).

Por meio da Lei 9.787/1996, a qual regulamenta os medicamentos genéricos, pode-se garantir a disponibilidade de medicamentos de alta qualidade e baixo custo no mercado e incentivar o acesso a esses medicamentos. E com isso, testes de equivalência e bioequivalência de medicamentos são realizados por laboratórios credenciados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para garantir a intercambialidade com medicamentos de referência, além do monitoramento das unidades fabris quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), conforme RDC nº 37 e nº 31, que garante sua qualidade (ANVISA, 2011).

Os medicamentos genéricos passam por rigorosos testes de qualidade antes de serem registrados e autorizados para comercialização, para que produzam os mesmos efeitos no organismo. Os fabricantes são responsáveis por garantir essa qualidade dos medicamentos. A Anvisa é responsável por monitorar as condições de qualidade e bioequivalência garantidas pelo fabricante por meio de inspeções sistemáticas (AUGUSTOS, 2001).

Os medicamentos genéricos são mais baratos porque os fabricantes de não precisam fazer todas as pesquisas ao desenvolver um medicamento inovador, pois suas características são as mesmas do medicamento de referência com o qual é comparado (ARAÚJO LU, 2010).

Para facilitar a identificação desses medicamentos, foi utilizada uma embalagem externa personalizada, que estabeleceu um padrão para a embalagem de todos os medicamentos genéricos comercializados no mercado brasileiro. De acordo com a Legislação, a embalagem externa deve conter uma faixa amarela onde se lê "Medicina Genérica" e destaca a letra "G". A Anvisa

apresenta em seus estudos que a indústria farmacêutica brasileira obteve nos últimos anos um faturamento na ordem de 70 bilhões de reais anuais com a venda desses medicamentos (ANVISA, 2010).

É importante salientar que dipirona é um medicamento que se encontra na lista de Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que é uma lista de medicamentos candidatos a bioisenção (ESTEVES, 2019). A bioisenção consiste em um conjunto de estudos analíticos (solubilidade, perfil de dissolução em três meios, equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo em três meios), com objetivo de isentar de estudos de bioequivalência os fármacos das classes I e III do sistema de classificação biofarmacêutica (ESTEVES, 2019).

Tanto medicamentos de referência quanto medicamentos genéricos são submetidos a testes laboratoriais a fim de garantir sua eficácia terapêutica. Medicamentos de referência, por serem medicamentos inovadores, passam por estudos mais aprofundados. A partir da existência de medicamentos de referência, os genéricos se tornam mais viáveis tanto para o paciente quanto para a indústria que irá produzir, pois o seu estudo de pesquisa sobre o fármaco, é infinitamente menor do que o gasto pela indústria detentora do fármaco inovador, visto que haverá no mercado estudos clínicos e laboratoriais existentes para determinado fármaco (ANVISA, 2010).

Para a avaliação de que um determinado fármaco existem análises laboratoriais específicas para determinar pontos estratégicos de um produto. A dissolução é uma das partes mais fundamentais de um fármaco em estudo, nesta, conseguimos avaliar o que acontecerá com o fármaco dentro do nosso organismo (ANVISA, 2022).

A dissolução é o processo de liberação do insumo farmacêutico ativo (IFA) de sua forma farmacêutica, tornando-o disponível para absorção. O ensaio de dissolução é um teste físico-químico importante para demonstrar *in vitro* o desempenho de produtos que necessitam de dissolução para absorção e, conseqüente, efeito terapêutico (CHORILLI, et al. 2010). Para avaliar se um fármaco genérico, tem uma liberação, igual, ou próxima ao de referência, é utilizado o teste comparativo de dissolução, onde é realizado a dissolução do referência com o genérico, com as mesmas condições de estudos, a fim de verificar a igualdade e proximidade de liberação do fármaco (ANVISA,2022).

Para avaliação de conformidades de produtos existe as RDC'S. RDC é uma Resolução da Diretoria Colegiada. Em outras palavras, é uma série de normas regulamentares que atribuem responsabilidades a profissionais e a empresas para garantir as Boas Práticas, manter o padrão de qualidade de produtos, serviços e a saúde da população (ANVISA, 2010).

As RDC'S, que são base para análises de dissolução são: RDC nº 37, de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras, RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo e o GUIA Nº 14/2018, que expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação (ANVISA, 2011).

É importante ressaltar que este estudo não pretende dizer qual medicamento é melhor ou pior ou verificar a qualidade dos mesmos, e sim mostrar que as duas apresentações são eficazes e seguras. Na prática, para determinar se um medicamento genérico é igual a um medicamento referência são necessárias várias análises comparativas (ANVISA, 2022). Dessa forma, o objetivo desse estudo foi analisar os medicamentos dipirona sódica genérico e de referência através da técnica de dissolução.

2. METODOLOGIA

2.1 Amostras

Está pesquisa foi realizada por meio de método experimental quantitativo. As amostras foram divididas em quatro grupos, sendo um medicamento de referência e três genéricos: medicamento de referência (MR1) e medicamentos genéricos (MG1, MG2 e MG3). A escolha do medicamento referência e genéricos foram realizadas de forma aleatória, na mesma concentração e de formulação mais próxima possível.

Para a realização do teste de dissolução, foi escolhido a forma mais confiável e coesa para a quantificação do fármaco. A partir de pesquisa prévia sobre o assunto, foi escolhido um método de estudo encontrado na Farmacopeia Brasileira, para que não fosse necessário o desenvolvimento e validação de metodologia de avaliação.

Após ser adquirido as amostras para o estudo comparativo e já ter o procedimento experimental selecionado, as amostras foram separadas para serem pesadas em uma balança analítica, para posteriormente serem utilizadas suas massas como forma de quantificação de liberação do fármaco. Importante ressaltar que todos os reagentes e os equipamentos que foram utilizados neste estudo foram fornecidos pela indústria Prati Donduzzi (Toledo – PR).

2.2 Técnica

Após pesagens das amostras (6 comprimidos para cada lote – genéricos e de referência), elas foram separadas de forma que ficaram identificados por amostras. Foi preparado uma solução HCl 0,1N, conforme método estabelecido pela Farmacopéia Brasileira, que foi utilizada como meio de dissolução para o teste comparativo. Conforme estudo de Marques, Vieira e Barros (2013), eles citam a importância de se utilizar a solução correta e possuir estudo prévio de solubilidade do IFA (Insumo Farmacêutico Ativo) para se obter resultados confiáveis.

Especificamente o teste, para o Setup do dissolutor (SOTAX), segundo a própria Farmacopeia Brasileira, será configurado conforme tabela abaixo:

<i>Configurações para o dissolutor; ¹</i>
Meio de Dissolução – Ácido Clorídrico 0,1N
Volume Medio em cada Cuba – 500 MI
Aparato – Pá
Agitação do Teste – 50 rpm
Temperatura – 37° C
Tempos de Coleta – 5,10,15,30,45 + Tempo Infinito
Volume Coleta – 15 MI
Filtro – Papel Filtro

¹Conforme Farmacopéia Brasileira 6° Ed.

Como a dipirona é um fármaco considerado de alta solubilidade, o meio ácido, busca simular o pH estomacal. Estima-se que o volume de líquido estomacal após a administração do medicamento seja de aproximadamente 250 ml, que corresponde a um copo de água. Este volume foi muito baixo para a utilização dos aparatos durante o ensaio, optou-se pelo volume de 500 ml, que é um volume rotineiramente usado em testes de dissolução e normalmente adequado para proporcionar condição sink para Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) altamente solúveis (FDA, 2018a). Os aparatos pás, geralmente são utilizados para fármacos de boa solubilidade e que não flutuem dentro das cubas, afetando a solubilidade do fármaco e comprometendo o teste de dissolução (MARQUES, VIEIRA e BARROS, 2013). A rotação, normalmente nesse tipo de ensaio, com fármacos “solúveis”, gira em torno de 50 a 75 rpm, mais do que isso, em se tratando de rotação, é utilizado para testes onde os fármacos acabam se aglomerando no fundo das cubas, formando cones, impossibilitando a liberação total do fármaco até o final da análise. As amostras foram coletadas pelas hastes do equipamento com seringas. Em cada coleta, essa alíquota foi filtrada em Papel Filtro em copos dosadores, para posteriormente serem diluídas em balões volumétricos, e foram quantificadas em espectrofotômetro (Thermoscientific evolution – 300 Uv-vis) em comprimento de onda de 258 nm com cubeta de 10mm (BRASIL, 6ª ed).

Os tempos de coletas, segundo a Farmacopéia e a RDC 31/2010, precisam ter 5 pontos ou tempos para analisar como perfil de dissolução (ANVISA, 2010). Ainda sugerem que exista um ‘tempo infinito’, em que o

equipamento é configurado em rotação máxima, para que seja forçado a solubilização completa do fármaco e o teste consiga ser útil para assegurar se existe alguma falha no próprio perfil comparativo.

É esperado que o fármaco dipirona seja solubilizado quase que por completo em 45 minutos, e que ao longo dos pontos de coleta, se consiga observar uma curva de liberação do fármaco ao longo do tempo. Como foi utilizado para todos os grupos as mesmas condições de análise, é esperado que obtenham o mesmo perfil de liberação, e praticamente a mesma curva analítica de porcentagem dissolvida ao final do procedimento (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 6ª ed).

Após ter sido analisado em dissolutor, e ter sido obtido as absorbâncias no espectro, a quantificação foi realizada pela seguinte fórmula, utilizada tanto para os medicamentos de referência quanto para os genéricos.

Onde:

$$\frac{Aa \times Cp \times Tp}{Ap \times Ca}$$

Ca – Concentração da amostra (mg/mL)

Aa – Absorbância das amostras

Cp – Concentração do Padrão (mg/mL)

Ap – Absorbância do Padrão

Tp – Teor do padrão (%)

As especificações são descritas pela própria Farmacopeia Brasileira, a partir da fórmula anterior, em 45 minutos de análise, pelo menos 70% (Q) do fármaco será todo dissolvido.

2.3 Estatística

Os dados estatísticos obtidos foram realizados por meio de cálculos de porcentagem e apresentados na forma de gráficos e tabelas no próprio programa da Microsoft, no Excel.

A RDC 31/2010 sobre equivalência farmacêutica trata do tema de comparativos de dissolução, através dela, sabemos como deve ser calculado estatisticamente a semelhança entre medicamentos de fornecedores diferentes de mesmas características e formulações. A RDC 31 traz claramente como deve ser realizada a estatística de semelhança e quais passos deve-se seguir para a avaliação dos perfis de dissolução.

A avaliação para que sejam considerados semelhantes ocorreu conforme disposto na RDC 31/10, art. 26, para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, devem atender aos seguintes critérios:

I - Os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes. Por exemplo, se o Medicamento de Referência/Comparador apresentar dissolução média de 85% em 30 minutos (dissolução rápida), o Medicamento Teste deve apresentar também dissolução rápida;

II – O valor do fator de semelhança (F2) deve estar compreendido entre 50 a 100; Um valor de F2 maior que 50 significa uma diferença média entre os pontos menor ou igual a 10%.

III - Os tempos de coleta devem ser os mesmos para as duas formulações;

III - O número de pontos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução até que se obtenha platô na curva, sendo obrigatória a quantificação de amostras de, no mínimo, cinco tempos de coleta;

IV - Para fins de cálculo F2, utilizar, no mínimo, os três primeiros pontos, excluindo o tempo zero.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para caracterizar um perfil de dissolução do produto foi necessária uma amostragem de pelo menos cinco pontos, mas não significa que os cinco pontos foram utilizados para comparação pelo método de fator de similaridade, já que o mínimo necessário são três pontos (ANVISA, 2010). O gráfico 1 abaixo demonstra o perfil de dissolução encontrado nos medicamentos estudados.

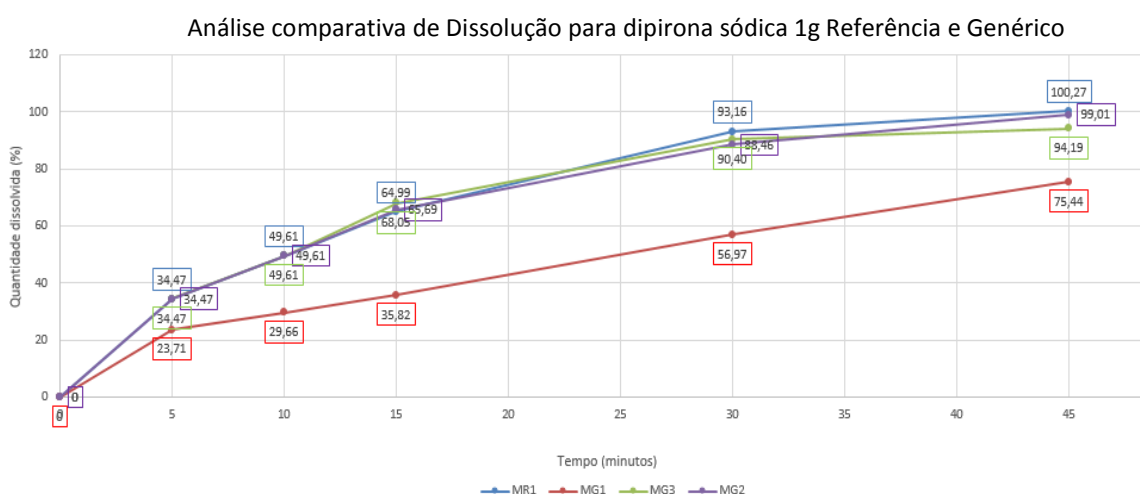


Gráfico 1. Demonstra o perfil de dissolução encontrado em todos os testes realizados nos medicamentos de referência e genéricos.

No resultado disposto no gráfico, nota-se uma diferença considerável em relação ao MG1 com os outros medicamentos testados. Em um primeiro momento, avaliando apenas o perfil de liberação de todos os fármacos, observa-se que o MG2 e MG3 quando comparado ao MR1, os perfis de dissolução se assemelham, e visualmente dizendo, podem ser considerados medicamentos de mesma liberação, no qual tanto os genéricos e de referência possuem o mesmo comportamento de estudo, sendo considerados medicamentos equivalentes. Apesar de ter um tempo mais longo de dissolução, o MG1 alcançou 75% de dissolução em 45 minutos, atendendo o que é esperado pela própria Farmacopéia Brasileira, acima dos 70% que é preconizado em compêndios locais. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5° ed). . Durante o próprio teste de dissolução, foi observado no dissolutor a presença de “cones”, que se caracteriza pela presença de particulados aglomerados no fundo das cubas, que acabam retardando a taxa de liberação do fármaco durante o estudo de dissolução. Essa visualização esteve presente durante o

teste do MG1, o que pode explicar a quantidade baixa de liberação desse fármaco. Uma velocidade de agitação de 75 rpm pode ser excepcionalmente utilizada se for constatado um efeito cone com a velocidade de agitação de 50 rpm (FDA, 2018a; USP, 2019c)

Um dos motivos que pode ser levantado, é a possibilidade da própria empresa farmacêutica ter alterado o método farmacopeico para atender o seu produto, podendo ter desenvolvido um método local e validado junto a Anvisa para atender aos critérios do seu produto conforme definido na RDC 31/2010, na qual diz sobre validação e adequação de metodologias analíticas. Essa hipótese nesse trabalho foi levantada, pois no teste de "infinity speed", onde é programado para que as pás ou cestos fiquem em rotação máxima por pelo menos 5 min, para se garantir que tenha sido dissolvido, todo o MG1 acabou tendo liberação próximo a 100%. Dessa forma, pode-se entender, que o teste desse Genérico possuía um método de qualidade que abrangia um tempo de análise maior ou agitação maior.

A alteração da metodologia foi levantada para que todos os resultados ficassem o mais próximo possível, já que o MG1 apresentou liberação de fármaco diferente dos demais lotes estudados. Mas por fim, essa alteração não foi realizada, pois os outros genéricos ficaram próximos de suas taxas de liberação do fármaco, não havendo necessidade de realizar novos testes de dissolução com todos os fornecedores de Dipirona, o que poderia fazer com que os outros medicamentos pudessem reprovar estatisticamente. A própria agência reguladora orienta as empresas farmacêuticas, quando necessário, desenvolverem métodos que favoreçam a sua produção (ANVISA, 2010).

Conforme resultado na tabela 1 obtido no teste de dissolução podemos observar que o MG1 não alcançou a liberação total no tempo final, diferente dos outros dois genéricos que obtiveram o perfil de dissolução semelhantes ao MR1. A RDC. 31/2010 diz que produtos de alta solubilidade com liberação rápida possuem liberação de fármaco no tempo final de análise de 70%, assim foi observado que o MG1 atingiu o critério de aceitação tendo liberação final de 75,44% de média, e a referência tendo liberação total de 100,27% de média.

Tabela 1 – Resultados médios de Dipirona 1g a partir da técnica de Dissolução de todos os lotes testados.

AMOSTRA	MR1		MG1		MG2		MG3	
	Média (%)	DPR (%)	Média (%)	DPR (%)	Média (%)	DPR (%)	Média (%)	DPR ¹ (%)
5 min	34,47	14,17	23,71	13,28	34,47	14,17	33,98	12,20
10 min	49,61	11,66	29,66	2,95	48,88	11,66	47,16	10,93
15 min	64,99	9,15	35,82	3,95	65,69	9,85	68,05	7,04
30 min	93,16	3,59	56,97	3,69	88,46	6,76	90,40	3,85
45 min	100,27	1,00	75,44	3,79	99,01	1,17	94,19	3,08
Infinity Speed	102,28	1,14	93,19	1,78	99,55	1,07	98,90	2,59

¹- Desvio Relativo Padrão

Analisando as médias do MG2 e MG3, com resultados de 99,01% e 94,19%, respectivamente, podemos dizer que são fármacos de liberação completa. Sobre os coeficientes de variação, a própria RDC 31 diz que as variações até os dois primeiros pontos de coleta podem ocorrer em torno de 20% entre eles e os demais pontos em 10%. Sobre a diferença do MG1 para os demais medicamentos este pode ter sofrido influência de diversos fatores como solubilidade, tamanho de partícula, natureza química (estado amorfo, polimorfo) e forma farmacêutica. Em indústria farmacêutica esse medicamento estaria reprovado em perfil de dissolução, e voltaria para o processo de pré-formulação, no qual seriam estudadas as possíveis causas que levaram o medicamento a ser diferente do MR1 (ANVISA, 2010).

Um ponto que também é relevante quando o assunto é comparativo de dissolução é de que, por mais que um medicamento, como a dipirona, tenha o mesmo princípio ativo em todas as formulações analisadas, eles são diferentes, pois provavelmente possuem fornecedores de excipientes e ativos diferentes entre eles (PEZZINI, 2007).

Pelas características de ser um fármaco altamente solúvel em meio ácido e de ser um medicamento de liberação imediata, é descartada a hipótese de ser utilizado outro meio de dissolução para o MG1. As hipóteses, se tratando apenas de dissolução do fármaco, é de que o tempo de dissolução para o lote com dissolução baixa em 45 minutos, é de que o teste de dissolução não compreendeu a liberação total do fármaco, tendo em vista que possivelmente a sua formulação retardou a liberação do fármaco na rotação em estudo (ANVISA, 2010).

Como apresentado na tabela 1, no tempo do infinity speed, notou-se que a liberação do fármaco foi aproximadamente 100% em todos os medicamentos, então avalia-se que a liberação final de cada comprimido nas cubas mantém a qualidade estabelecida do produto, não havendo necessidade de reanálise, já que, os outros lotes atenderam as especificações previstas para os testes iniciais elaborados. Para resolver o problema do lote MG1 além do que relatado anteriormente, poderia realizar o teste com o tempo maior de análise, mas como seria necessário fazer o ajuste de tempo para todos os outros lotes, optou-se por tabelar esses resultados, e em cima destes realizar as discussões técnicas, bem como levantar possíveis causas para o resultado encontrado.

4. CONCLUSÃO

As análises realizadas no decorrer deste trabalho tiveram resultados satisfatórios no que diz respeito a pesquisa dentro dos limites seguros preconizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, na última edição da Farmacopeia Brasileira. Os testes de perfil de dissolução apresentados garantem a segurança do medicamento genérico e comprovam que esta classe é tão eficiente e eficaz quanto a classe dos medicamentos de referência.

O intuito do trabalho não era apresentar aqui a qualidade final de cada produto, mas sim apresentar, por meio do teste de dissolução que eles podem ser considerados iguais, mesmo utilizando um teste *in vitro*. Além disso é possível destacar a grande importância do teste de dissolução para todas as apresentações farmacêuticas, em todo o processo fabril de indústrias, para garantir que os medicamentos apresentem resultados satisfatórios e eficientes quando utilizados por pacientes.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução RDC N° 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o **Guia para isenção e substituição de Estudos de Biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.**

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Resolução RDC N° 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a **Realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo.**

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia brasileira, vol. 1 6ª Ed.** Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.

ARAÚJO LU, et al. Medicamentos Genéricos no Brasil. **Revista Panam Salud Publica.** v. 28, e6, p92-480, 2010.

AUGUSTOS, I. M. Usar ou não dipirona? Eis a questão. **Revista Médica de São Paulo.** v.27, e54, p109 – 120, 2001.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Legislação. **Lei nº 9.787**, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a **Lei nº 6.360**, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e da outras providencias.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011, dispõe sobre **Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.**

BRASIL. O que devemos saber sobre medicamentos? **Cartilha da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** p12 - 104, 2010.

CHORILLI, M. et al. Estudo de Perfil de Dissolução dos Medicamentos de Referência, Genéricos e Similar. **Revista de Cienc. Farm. Apl.** v. 31, e1, 2010.

DIOGO, A. N. M. **Dipirona: Segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais.** 2003. Dissertação (Pós-graduação) - Fundação Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, 2003.

ESTEVES, SANT'ANNA DANTAS V. **Bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) no cenário regulatório brasileiro e mundial: uma análise a partir do estudo da Dipirona sódica comprimido simples de 500 mg.** 2019. (Doutorado) - Fundação Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, 2019.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** vol. 1, 6ª Ed, 2019.

FATIBELLO FILHO, O. Determinação turbidimétrica de dipirona em fluxo utilizando um reator contendo cloreto de prata imobilizado em resina poliéster. **Química Nova Brasil,** v. 28, e5, 2005.

MARQUES, M. R. C.; VIEIRA, F. P.; BARROS, A. C. S. Ensaio de dissolução e comparação de perfis de dissolução. In: VIEIRA, Fernanda Pires; REDIGUIERI, Camila Fracalossi; REDIGUIERI, Carolina Fracalossi. **A regulação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013. 672 p., cap. 16, p. 237-272.

OLIVEIRA, V. **O que é um Genérico?** Laboratório Farmacêutico Federal Formiguinhos, 2019.

PEZZINI, R. B; SILVA, S. A. M; FERRAZ, G. H. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistema monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 43, e4, 2007.

QUENTAL, C. et al. Medicamentos Genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, p.619-628, 2002.

USP. The United States Pharmacopeia. 32nd. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2009.


DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Declaro para os devidos fins que eu, Giovani Oliveira dos Santos, RG: 10374167-0 – SSP-PR, e lanca Camila Ferreira Mendes, RG: 10664081-5 – SSP-PR, aluno(a) do Curso FARMÁCIA - TOLEDO sou autor do trabalho intitulado: "ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS MEDICAMENTOS DAPIRONA SÓDICA COMPRIMIDO GENÉRICO E DE REFERÊNCIA POR MEIO DA TÉCNICA DE DISSOLUÇÃO", que agora submeto à banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso – FARMÁCIA

Também declaro que é um trabalho inédito, nunca submetido à publicação anteriormente em qualquer meio de difusão científica.



Nome completo do Aluno
Assinatura digital



Nome completo do Aluno
Assinatura digital