

**UNIVERSIDADE DE UBERABA**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**MÁRIO HENRIQUE RESENDE CORREIA**

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE COMPRIMIDOS DE  
DIPIRONA 500 mg REFERÊNCIA E GENÉRICO**

**UBERABA - MG**

**2021**

MÁRIO HENRIQUE RESENDE CORREIA

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE COMPRIMIDOS DE DAPIRONA 500 mg  
REFERÊNCIA E GENÉRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado a Universidade de Uberaba como requisito para conclusão do Curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan

**UBERABA**

**2021**

MÁRIO HENRIQUE RESENDE CORREIA

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE COMPRIMIDOS DE DAPIRONA 500 mg  
REFERÊNCIA E GENÉRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado a Universidade de Uberaba como requisito para conclusão do Curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**UBERABA**

**2021**

## RESUMO

A dipirona é um medicamento analgésico e antitérmico utilizado para combater a dor e febre, normalmente causados por gripes e resfriados. Possui diversas apresentações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimido e supositório), pertence à família das pirazonas. Em nosso país é um medicamento isento de prescrição, de menor preço, sendo largamente utilizado para sintomas banais, como, por exemplo, dores crônicas, cefaléias, dores reumáticas, pós-operatórias e de outras origens.

A dipirona pode acometer sérias reações adversas, por esse motivo na maior parte dos países desenvolvidos, ela não é comercializada. Das reações adversas mais relevantes decorrente do uso da dipirona, uma delas é a agranulocitose, sendo uma doença hematológica, a mesma se caracteriza pela redução da quantidade da principal célula de defesa contra infecções.

Vale lembrar que mesmo com o fácil acesso ao medicamento por ser de baixo custo e isento de prescrição médica, a dipirona pode causar graves complicações à saúde e em casos extremos levar o paciente a óbito, evidenciando não fazer o uso indiscriminado do mesmo.

A síntese da dipirona remonta a 1883, um produto de eficiência relativa e custo excessivamente alto teria como contraponto a aspirina extraída do salgueiro europeu (*Salix alba*). O metamizol é um derivado pirazolônico (antipirina) sintetizado na Alemanha em 1920. No ano seguinte, foi comercializada a primeira pirazona de uso clínico (dipirona), composta por 50% melubrina e 50% aminopirina. Em 1922, quando foi introduzido no Brasil sob o nome de Novalgina R, sua comercialização tornou-se crescente mundialmente até a década de 70.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma análise da Equivalência Farmacêutica do medicamento dipirona 500 mg entre referência e genérico, garantindo assim o acesso à população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade.

**Palavras-chaves:** Dipirona; equivalência farmacêutica; genérico; referência.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	6
2.1 Material Analisado .....	6
2.2 Análises desenvolvidas.....	7
2.2.1 Determinação de peso .....	7
2.2.2 Teste de Dureza .....	7
2.2.3 Teste de Friabilidade .....	7
2.2.4 Teste de Desintegração.....	8
2.2.5 Uniformidade de dose unitária .....	8
2.2.6 Teste de Dissolução.....	8
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	9
3.1 Peso Médio .....	9
3.2 Dureza .....	10
3.3 Friabilidade.....	11
3.4 Desintegração .....	12
3.5 Uniformidade de dose unitária .....	12
3.6 Dissolução .....	17
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	18
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	19

## 1. INTRODUÇÃO

A dipirona sódica é um medicamento analgésico e antitérmico utilizado para combater a dor e febre, normalmente causados por gripes e resfriados. Possui diversas apresentações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimido e supositório), pertence à família das pirazolonas. Em nosso país é um medicamento isento de prescrição (MIP), de menor preço, sendo largamente utilizado para sintomas banais, como, por exemplo, dores crônicas, cefaléias, dores reumáticas, pós-operatórias e de outras origens. (DIOGO, 2003).

Pode também ser utilizado em casos de febre provocada por quadros em que não é possível o uso de ácido acetilsalicílico. É rapidamente absorvida pelas variadas vias de administração, seu mecanismo de ação é baseado na inibição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e pela inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX1 e COX2). Suas ações ocorrem tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico (HARDMAN; LIMBIRD, 2001).

A dipirona pode acometer sérias reações adversas, por esse motivo na maior parte dos países desenvolvidos, ela não é comercializada. Das reações adversas mais relevantes decorrente do uso da dipirona, uma delas é a agranulocitose, sendo uma doença hematológica, a mesma se caracteriza pela redução da quantidade da principal célula de defesa contra infecções. (BONFIM, 2001).

Vale lembrar que mesmo com o fácil acesso ao medicamento por ser de baixo custo e isento de prescrição médica, a dipirona pode causar graves complicações à saúde e em casos extremos levar o paciente a óbito, evidenciando não fazer o uso indiscriminado do mesmo.

A síntese da dipirona remonta a 1883, um produto de eficiência relativa e custo excessivamente alto teria como contraponto a aspirina extraída do salgueiro europeu (*Salix alba*). O metamizol é um derivado pirazolônico (antipirina) sintetizado na Alemanha em 1920. No ano seguinte, foi comercializada a primeira pirazolona de uso clínico (dipirona), composta por 50% melubrina e 50% aminopirina. Em 1922, quando foi introduzido no Brasil sob o nome de novalgina R, sua comercialização tornou-se crescente mundialmente até a década de 70 (AUER, 1931).

Na mesma década, foram relatados graves casos de agranulocitose, uma condição clínica de déficit imunológico potencialmente fatal (7 a 25%), exigindo suspensão do tratamento e atendimento médico de urgência com potentes antibióticos. A maioria dos países do Hemisfério Norte, a Suécia (1974), os EUA (1977), Austrália e Japão proibiram a prescrição da dipirona do receituário a não ser no mercado veterinário. A atual incidência estimada da agranulocitose é

aceitável, pois oscila entre 0,2 a 2 casos por milhão de pessoas/dia de uso. Além disso, existem drogas com maior risco de provocar agranulocitose não relacionadas a dipirona, e com incidências de 8:1000/ paciente após 6 meses de tratamento (BROGDEN, 1986).

Falando de Equivalência Farmacêutica, são utilizados critérios aplicáveis a medicamentos genéricos e similares. Para o registro desses medicamentos, a indústria farmacêutica deve solicitar à Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) a indicação do medicamento de referência para a realização de testes necessários para desenvolver a formulação do mesmo. Os testes de Equivalência Farmacêutica devem ser realizados, simultaneamente, no medicamento candidato a genérico ou a similar e no medicamento de referência conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (2019 Vol. 1).

Por definição, equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isso é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapêutica mente ativa, mesma forma farmacêutica e via de administração estão idênticos em relação à potência ou concentração, a forma farmacêutica e seu processo de fabricação, estabelecendo condições para os testes de estabilidade e as especificações do medicamento de modo a comprovar sua Equivalência Farmacêutica (*in vitro*) (PIANETTI, 2007).

Vale ressaltar que o medicamento teste não deve ser desenvolvido e formulado com qualidade superior ao medicamento de referência, e sim existir as mesmas características relacionadas à liberação do fármaco e sua qualidade já estabelecidas para o medicamento de referência. Podemos concluir que a demonstração da Equivalência Farmacêutica entre os dois medicamentos é um indicativo de que o genérico, ou similar, poderá apresentar a mesma eficácia e segurança do medicamento de referência.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma análise quantitativa e qualitativa do medicamento dipirona 500mg entre referência e genérico, garantindo assim o acesso à população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade.

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 Material analisado**

O material analisado foram comprimidos de dipirona 500mg. Foram usadas duas caixas de cada medicamento contendo 30 comprimidos, sendo uma de medicamento considerado como

referência no mercado e outro sendo como considerado genérico. Foi seguido o padrão onde ambos tinham os mesmos lotes de fabricação.

## **2.2 Análises desenvolvidas**

### **2.2.1 Determinação de peso**

O teste permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso.

Procedimento: Pesar individualmente 20 comprimidos na balança de precisão, logo após determinar a média entre os pesos obtidos. Os comprimidos não devem passar o limite de tolerância de 5% á mais o a menos do peso ideal.

### **2.2.2 Teste de dureza**

Este teste permite avaliar a resistência mecânica do comprimido quando submetido à pressão radial através de um aparelho denominado durômetro. A força é medida em Newton (N).

O teste foi aplicado individualmente a 10 comprimidos após terem sido retirados quaisquer resíduos da superfície dos mesmos, eles foram submetidos à ação do durômetro que media a força, aplicada, necessária para esmagá-los. O resultado é expresso como a média dos valores de cada determinação. De acordo com a farmacopéia brasileira, é um teste apenas informativo, sendo desejável uma resistência mínima de 3kgf.

### **2.2.3 Teste de friabilidade**

Teste aplicado a comprimidos não revestidos que determina a resistência à abrasão.

Utiliza-se 20 comprimidos que foram precisamente pesados e submetidos ao friabilômetro, a uma velocidade de 25 rotações por minuto, por 4 minutos, totalizando 100 rotações. Decorrido o prazo removeu-se todo resíduo de pó da superfície do comprimido e foi determinado o peso médio. Para ser aprovado no teste, nenhum comprimido pode ter sido quebrado, apresentar lascas ou rachaduras. É aceitável uma perda de até 1,5% da massa total dos comprimidos. Sendo: % de massa =  $((\text{peso inicial} - \text{peso final}) / \text{peso inicial}) \times 100$ .

#### **2.2.4 Teste de desintegração**

Este teste permite verificar o tempo em que os comprimidos desintegram quando submetidos à ação do desintegrador, em condições experimentais indicadas pela farmacopeia. Considera-se desintegrado desde que nenhum resíduo do comprimido não revestido fique retido na tela metálica do aparelho ou que tenha se tornado uma massa pastosa sem núcleo palpável. Trinta minutos, é o limite para desintegração de comprimidos não revestidos.

Procedimento: Colocar um comprimido em todos os tubos da cesta (total de 06 comprimidos), e adicionar um disco acima de cada comprimido. Em um béquer de vidro de 1L, deve conter 600 ml de água (líquido de imersão) a uma temperatura de 36 °C á 38 °C. A cesta deve ser encaixada no equipamento. O equipamento é iniciado, e começa a fazer movimentos de ascendente e descendente (entrando e saindo do béquer). Observar os comprimidos até que tenha total solubilização dos 06. Os comprimidos têm tempo máximo de 30 minutos para a desintegração.

#### **2.2.5 Uniformidade de dose unitária**

Este teste visa avaliar se o lote de comprimidos apresenta uniformidade no teor de ativo em cada unidade, devendo sempre estar próximo ao valor declarado.

Para este teste, usamos o método de Variação de peso, onde pegamos 10 comprimidos referência e 10 comprimidos genéricos e são pesados individualmente, são pulverizados e então realizados o procedimento.

Foram pesadas 05 massas do comprimido referência e colocadas em 05 balões de 100 mL cada e os mesmos foram completados até o menisco com água destilada e solubilizada, da mesma maneira o processo se repetiu com o genérico. Pesou-se massa de 50 mg do padrão colocada em um balão de 100 mL e completado até o menisco com água destilada e solubilizada. A quantificação deste teste foi feita por espectrofotometria na curva de 258 nm.

#### **2.2.6 Teste de dissolução**

Este teste visa avaliar a quantidade de ativo liberado em meio de dissolução específico, o qual mimetiza as condições fisiológicas, em período de tempo pré-determinado.

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL. Aparelhagem: pás, 50 rpm. Tempo: 45 minutos. Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 258 nm,

utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de dipirona SQR em concentração conhecida, preparada no mesmo solvente. Tolerância: não menos do que 70% (Q) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  se dissolvem em 45 minutos.

### 3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Peso médio

Pesaram-se individualmente 20 comprimidos, na balança de precisão, logo após determinou-se o peso médio. O peso individual de cada comprimido não deve passar do limite de tolerância de + ou - 5% em relação ao peso médio.

Referência	Peso	Genérico	Peso
Comprimido01	528 mg	Comprimido01	578 mg
Comprimido02	527 mg	Comprimido02	583 mg
Comprimido03	523 mg	Comprimido03	570 mg
Comprimido04	528 mg	Comprimido04	573 mg
Comprimido05	531 mg	Comprimido05	575 mg
Comprimido06	521 mg	Comprimido06	578 mg
Comprimido07	539 mg	Comprimido07	582 mg
Comprimido08	539 mg	Comprimido08	581 mg
Comprimido09	536 mg	Comprimido09	584 mg
Comprimido10	538 mg	Comprimido10	583 mg
Comprimido11	529 mg	Comprimido11	576 mg
Comprimido12	520 mg	Comprimido12	573 mg
Comprimido13	538 mg	Comprimido13	583 mg
Comprimido14	540 mg	Comprimido14	581 mg
Comprimido15	528 mg	Comprimido15	581 mg
Comprimido16	521 mg	Comprimido16	572 mg
Comprimido17	526 mg	Comprimido17	574 mg
Comprimido18	534 mg	Comprimido18	576 mg
Comprimido19	531 mg	Comprimido19	591 mg
Comprimido20	527 mg	Comprimido20	581 mg
<b>Soma:</b>	10,614mg	<b>Soma:</b>	11,586 mg
<b>Média:</b>	<b>530mg</b>	<b>Média:</b>	<b>579mg</b>

**Referência:****Lote: BRA00556R Validade: 12/22****Genérico:****Lote: 21A19H Validade: 01/23**

M=P = Mi/média= 530mg 530mg ----- 100% x -----5% x= 26,5mg	M=P = Mi/média= 579mg 579mg ----- 100% x -----5% x= 28,95mg
530mg+5% = 556,5 mg	579mg+5% = 607,95mg
530mg – 5% = 503,5 mg	579mg – 5% = 550,05 mg

Como todos os vinte comprimidos dos medicamentos referência e genérico estão dentro dos valores aceitáveis descrito na Farmacopéia Brasileira (2019 vol. 1), tanto o genérico quanto o referência estão aprovados no teste de determinação de peso.

**3.2 Dureza**

Uma amostra de 10 comprimidos foi submetida ao durômetro e obtiveram-se os seguintes resultados:

<b>Referência</b>	<b>Força</b>	<b>Genérico</b>	<b>Força</b>
<b>Comprimido01</b>	15 N	<b>Comprimido01</b>	15 N
<b>Comprimido02</b>	13 N	<b>Comprimido02</b>	15 N
<b>Comprimido03</b>	15 N	<b>Comprimido03</b>	13 N
<b>Comprimido04</b>	15 N	<b>Comprimido04</b>	14 N
<b>Comprimido05</b>	15 N	<b>Comprimido05</b>	15 N
<b>Comprimido06</b>	12,5 N	<b>Comprimido06</b>	15 N
<b>Comprimido07</b>	15 N	<b>Comprimido07</b>	15 N
<b>Comprimido08</b>	8 N	<b>Comprimido08</b>	15 N
<b>Comprimido09</b>	10,5 N	<b>Comprimido09</b>	15 N
<b>Comprimido10</b>	8,5 N	<b>Comprimido10</b>	15 N
<b>Soma:</b>	127,5 / 10	<b>Soma:</b>	147 / 10
<b>Média:</b>	<b>12,75 N</b>	<b>Média:</b>	<b>14,7 N</b>

Conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (2019 vol.1), para o medicamento ser aprovado no teste de dureza, os comprimidos não podem romper-se ou sofrer algum dano antes de 3(N) Newton de força. Como os comprimidos testados tanto do medicamento referência quanto do genérico, apresentaram dureza média de 12,75 e 14,7 N, respectivamente, podemos garantir a aprovação dos mesmos no teste de dureza. Podemos ver também nos resultados dos testes

realizados que para os dois tipos de medicamentos testados tivemos uma proximidade dos valores, portanto os dois medicamentos analisados possuem resistência mecânica suficiente para resistir a fratura e erosão no seu manuseio.

### 3.3 Friabilidade

Peso médio de uma amostra de 20 comprimidos antes de submetê-los ao friabilômetro foi de 530,7mg. Após a ação do friabilômetro, nenhum comprimido foi quebrado ou apresentou lascas e rachaduras. Então foi retirado todo resíduo da amostra e pesou-se novamente, obtendo uma média 530,1mg.

Procedeu-se com os cálculos:

#### Referência

Peso médio antes do friabilômetro

$$10614,2 / 20 = 530,7 \text{ mg (MASSA INICIAL)}$$

Media após ação do friabilômetro

$$10603,8 / 20 = 530,1 \text{ mg (MASSA FINAL)}$$

$$\% \text{ de massa} = \frac{\text{PI} - \text{PF}}{\text{Massa I}} \times 100$$

$$\% \text{ de massa} = \frac{(530,7 - 530,1)}{530,7} \times 100$$

$$\% \text{ de massa} = 0,11 \text{ \% de perda de massa.}$$

O valor de referência é  $< 1,5\%$

#### Genérico

Peso médio antes do friabilômetro

$$11586,1 / 20 = 579,3 \text{ mg (MASSA INICIAL)}$$

Media após ação do friabilômetro

$$11540,1 / 20 = 577 \text{ mg (MASSA FINAL)}$$

$$\% \text{ de massa} = \frac{\text{PI} - \text{PF}}{\text{Massa I}} \times 100$$

$$\% \text{ de massa} = \frac{(579,3 - 577)}{579,3} \times 100$$

$$\% \text{ de massa} = 0,39 \text{ \% de perda de massa.}$$

O valor de referência é  $< 1,5\%$

Enfim, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (2019 vol.1), foram aprovados os medicamentos com perda de massa igual ou inferior a 1.5% do seu peso total. Portanto, ambos foram aprovados garantindo a capacidade dos comprimidos testados deste lote em suportar a abrasão (choque ou atrito) durante os processos de revestimentos quanto no acondicionamento e no transporte.

### 3.4 Desintegração

O teste de desintegração consiste, (explicar o método) umas amostras de 06 comprimidos foram colocadas em um béquer de 1000 mL, foram adicionados 600 mL de água à temperatura ambiente.

Referência $T_{des} = T_{max} - T_{eq}$	Genérico $T_{des} = T_{max} - T_{eq}$
$\begin{array}{r} 29'60'' \\ - 26'20'' \\ \hline 03'40'' \end{array}$	$\begin{array}{r} 29'60'' \\ - 25'30'' \\ \hline 04'30'' \end{array}$

O tempo de desintegração foi de 3 minutos e 40 segundos para o medicamento referência, e 4 minutos e 30 segundos para o genérico, o valor de referência segundo a farmacopeia Brasileira é de 30 minutos. Deste modo podemos minimizar o risco de falta de bioequivalência e também verificar que o medicamento genérico tem uma boa desintegração com uma variação de tempo muito pequena entre os mesmos.

### 3.5 Uniformidade de dose unitária

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. O método utilizado para avaliação foi variação de peso como descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1). Primeiramente foram pesados individualmente 10 comprimidos, realizado o cálculo da média de peso. Obtendo-se os seguintes resultados:

Referência	Peso	Genérico	Peso
Comprimido01	528 mg	Comprimido01	585 mg
Comprimido02	526 mg	Comprimido02	573 mg
Comprimido03	527 mg	Comprimido03	584 mg
Comprimido04	533 mg	Comprimido04	576 mg
Comprimido05	546 mg	Comprimido05	570 mg
Comprimido06	532 mg	Comprimido06	575 mg
Comprimido07	523 mg	Comprimido07	587 mg
Comprimido08	539 mg	Comprimido08	582 mg
Comprimido09	533 mg	Comprimido09	576 mg
Comprimido10	534 mg	Comprimido10	575 mg
<b>Soma:</b>	5,321mg	<b>Soma:</b>	5,783 mg
<b>Média:</b>	<b>532mg</b>	<b>Média:</b>	<b>578mg</b>

<p>532mg ----- 500mg  X ----- 50mg  X= 53,2mg</p> <p>53,2 mg é a massa que contém em 10 comprimidos de dipirona referência</p>	<p>578mg ----- 500mg  X ----- 50mg  X= 57,8mg</p> <p>57,8 mg é a massa que contém em 10 comprimidos de dipirona genérico</p>
--	--

### ABSORBÂNCIA

PADRÃO	Balão 01	<b>0,128</b>
<b>REFERÊNCIA</b>	Balão 01	0,127
	Balão 02	0,126
	Balão 03	0,127
	Balão 04	0,128
	Balão 05	0,128
	<b>Média:</b>	<b>0,127</b>
<b>GENÉRICO</b>	Balão 01	0,126
	Balão 02	0,125
	Balão 03	0,127
	Balão 04	0,128
	Balão 05	0,124
	<b>Média:</b>	<b>0,126</b>

A partir da absorvância da solução de ativo padrão e de sua concentração, obteve-se a absorvância do padrão:

$$C = m/v$$

$$C = 50\text{mg}/100\text{ ml}$$

Concentração da solução padrão = 0,5 mg/ml

$$AP = \varepsilon \times CP \times L$$

$$0,128 = \varepsilon \times 0,5 \times 1$$

$$\varepsilon = \frac{0,128}{0,5}$$

$$\varepsilon = 0,256$$

Com a absorvidade do padrão e a média das absorvâncias das soluções de formulação, seguiu-se com o cálculo da concentração da formulação:

### Referência

$$A = \varepsilon \times C \times L$$

$$0,127 = 0,256 \times C_a \times 1$$

$$C = \frac{0,127}{0,256}$$

$$C = 0,4960\text{mg/ml}$$

Para obtenção do teor, foi feito o cálculo da massa de ativo presente nessa amostra:

$$C = m/v$$

$$0,4960\text{ mg/ml} = m/100\text{ml}$$

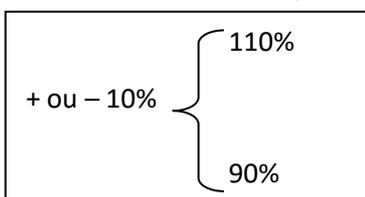
$$m = 49,6\text{ mg}$$

$$50\text{ mg} \text{-----} 100\%$$

$$49,6\text{ mg} \text{-----} x$$

$$x = 99,2\%$$

Portanto o teor é de 99,2%



Seguiu-se com o cálculo do teor de cada comprimido da amostra:

$$X1 = P1 \times \text{TEOR/PM}$$

$$X1 = P1 \times 99,2/532 \text{ mg}$$

$$X1 = 528 \times 99,2/532 \text{ mg}$$

$$X1 = 528 \times 0,1864$$

$$X1 = 98,41\%$$

$$X2 = 526 \times 0,1864 = 98\%$$

$$X3 = 527 \times 0,1864 = 98,2\%$$

$$X4 = 533 \times 0,1864 = 99,3\%$$

$$X5 = 546 \times 0,1864 = 101,7\%$$

$$X6 = 532 \times 0,1864 = 99,1\%$$

$$X7 = 523 \times 0,1864 = 97,4\%$$

$$X8 = 539 \times 0,1864 = 100,4\%$$

$$X9 = 533 \times 0,1864 = 99,3\%$$

$$X10 = 534 \times 0,1864 = 99,5\%$$

Todos os comprimidos analisados do medicamento referência foram aprovados no teste de uniformidade de dose unitária como descrito na Farmacopéia Brasileira (2019 vol.1), uma vez que todos ficaram dentro da média padrão de 10% estabelecida nos cálculos.

### **Genérico**

$$A = \varepsilon \times C \times L$$

$$0,126 = 0,256 \times C \times 1$$

$$C = \frac{0,126}{0,256}$$

$$C = 0,4921 \text{ mg/ml}$$

Para obtenção do teor, foi feito o cálculo da massa de ativo presente nessa amostra:

$$C = m/v$$

$$0,4921 \text{ mg/ml} = m/100\text{ml}$$

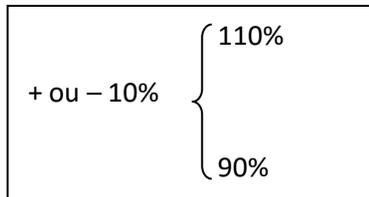
$$m = 49,21 \text{ mg}$$

50 mg-----100%

49,21 mg -----x

x= 98,42%

Portanto o teor é de 98,42%



Seguiu-se com o cálculo do teor de cada comprimido da amostra:

$$X1=P1 \times \text{TEOR/PM}$$

$$X1=P1 \times 98,42/578 \text{ mg}$$

$$X1=585 \times 98,42/578 \text{ mg}$$

$$X1= 585 \times 0,1702$$

$$X1 = 99,5\%$$

$$X02=573 \times 0,1702 =97,5\%$$

$$X03=584 \times 0,1702 =99,3\%$$

$$X04=576 \times 0,1702 =98\%$$

$$X05=570 \times 0,1702 =97\%$$

$$X06=575 \times 0,1702 =97,8\%$$

$$X07=587 \times 0,1702 =99,9\%$$

$$X08=582 \times 0,1702 =99\%$$

$$X09=576 \times 0,1702 =98\%$$

$$X10=575 \times 0,1702 =97,8\%$$

Todos os comprimidos analisados do medicamento genérico foram aprovados no teste de uniformidade de dose unitária como descrito na Farmacopéia Brasileira (2019 vol.1), sendo que comprimidos avaliados não apresentaram desvio superior a 10% nem para mais nem para menos conforme porcentagem estabelecida nos cálculos.

### 3.6 Dissolução

Foi usado três comprimidos de dipirona referência e três genéricos, ambos 500mg cada e foram colocados 01 em cada cesto do dissolutor. Após o tempo de permanência de 45 minutos, foi colhido uma amostra de 50 mL em cada cesto e coado em papel filtro e armazenado no erlenmeyer para a leitura das absorvâncias. Também pesou-se 1 massa de 500 mg do Padrão e foi solubilizado em 1 balão de 500 mL e também armazenado para a leitura da absorvância.

#### ABSORVÂNCIA

<b>PADRÃO</b>	AMOSTRA 01	<b>0,850</b>
<b>REFERÊNCIA</b>	AMOSTRA 01	0,850
	AMOSTRA 02	0,849
	AMOSTRA 03	0,849
	<b>Média:</b>	<b>0,849</b>
<b>GENÉRICO</b>	AMOSTRA 01	0,848
	AMOSTRA 02	0,848
	AMOSTRA 03	0,846
	<b>Média:</b>	<b>0,847</b>

#### Padrão

(C= 500 mg/500 ml)

C = 1mg/ml

$$\text{Abs P} = \epsilon \times C \times L$$

$$0,850 = \epsilon \times 1 \times 1$$

$$\epsilon = \frac{0,850}{1}$$

$$\epsilon = 0,85$$

#### Referência

$$\text{Abs R} = \epsilon \times C \times L$$

$$0,849 = 0,85 \times C \times 1$$

$$C = \frac{0,849}{0,85}$$

$$C = 0,998 \text{ mg/ml}$$

$$0,998 \text{ mg} \text{ ----- } 1\text{ml}$$

$$X \text{ ----- } 500 \text{ ml}$$

#### Genérico

$$\text{Abs G} = \epsilon \times C \times L$$

$$0,847 = 0,85 \times C \times 1$$

$$C = \frac{0,847}{0,85}$$

$$C = 0,996 \text{ mg/ml}$$

$$0,996 \text{ mg} \text{ ----- } 1\text{ml}$$

$$X \text{ ----- } 500 \text{ ml}$$

$$X = 499 \text{ mg}$$

$$500 \text{ mg} \text{ ----- } 100\%$$

$$499 \text{ mg} \text{ ----- } y$$

$$y = 99,8\%$$

$$X = 498 \text{ mg}$$

$$500 \text{ mg} \text{ ----- } 100\%$$

$$498 \text{ mg} \text{ ----- } y$$

$$y = 99,6\%$$

O comprimido de medicamento referência foi aprovado no teste de dissolução no tempo de 45 minutos onde o mesmo atingiu uma concentração de 99,8% de ativo liberado na solução e o mesmo ocorreu com o medicamento genérico testado onde em 45 minutos atingiu a concentração de 99,6%.

Conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (2019 vol.1) o comprimido tem que atingir no mínimo 80% de teor de seu ativo descrito na embalagem, liberado na solução dentro do tempo descrito no teste.

Assim, conclui-se que ambos os medicamentos testados no tempo de 30 minutos tiveram a mesma quantidade de ativo liberado, isso é um ponto positivo já que está sendo analisado se o medicamento genérico tem as características similares ao seu medicamento de referência.

#### 4. CONCLUSÃO

Nas condições experimentais em que o trabalho foi realizado, seguindo todos os parâmetros descritos pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2019), conclui-se que o objetivo proposto foi atingido, sendo possível observar por meio da comparação dos resultados dos testes físico-químicos dos medicamentos referência e genérico que ambos apresentaram resultados semelhantes. Todos os resultados obtidos tanto com o medicamento referência e o genérico ficaram acima dos valores mínimos descritos pela farmacopéia brasileira, onde os mesmos foram aprovados em todos os testes realizados, com isso podemos garantir a qualidade à eficácia e segurança dos mesmos aos seus usuários. Podemos afirmar que o medicamento genérico analisado é sim um medicamento equivalente ao medicamento referência possuindo a mesma forma farmacêutica, o mesmo ativo e quantidade na formulação, a mesma indicação terapêutica.

Com esses resultados obtidos podemos sim garantir aos usuários que os medicamentos genéricos estão sim dentro de todos os critérios de controle de qualidade de medicamentos exigido pela agência nacional de vigilância sanitária.

## REFERÊNCIAS

ASSUMPCÃO, R.M.V; MORITA, T.; Manual de soluções, Reagentes e Solventes: padronização-preparação – purificação-indicadores de segurança- descarte de produtos químicos. Edgard Blucher. 2º ed. São Paulo, 1969.

AUER, A - Über novalgin. Ther D Gegenw 1931;72:154-156.

BERLINCK, R. G. S., ALMEIDA, E. V. R., PEREIRA, F. R., MAGALHÃES, J. L. Análise de compostos orgânicos: Química orgânica de sistemas biológicos. Universidade Federal de São Paulo, 2008.

BONFIM. J. R. A. Temas em discussão: dipirona. Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamento.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopéia Brasileira. Brasília: Anvisa, 2010. 1 v

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira. V.1. 6ª ed. Brasília. 2019.

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

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

BROGDEN RN. Pyrazolone derivatives. Drugs. 1986;32:60-70. Suppl 4 International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (The Boston Study) - Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with reference to analgesics. J Am Med Assoc 1986; 256: 1749-1757

CARDOSO, T. F. M., KANIS, L. A., SILVA, W. B., GALATO, D. Doseamento da dipirona por espectroscopia de ultravioleta em diferentes solventes. Centro de ciências biológicas e da saúde, Universidade do sul de santa Catarina, 2013.

DANIELI, P., LEAL, M.B. Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão. Rev. Bras. Farm., v. 84, n. 1: 17-20. 2003.

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

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Volume 1 e 2/Agência Nacional de vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010.

GONZÁLEZ,T.P.B., OSPINA,C.A.C., NORVÁEZ,A.V. Dipirona: Benefícios subestimados o riesgos sobre dimensionados Revisión de la literatura. Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm. V.43 n.1: 173-195.2014.

HAMERSCHLAK, N., CAVALCANTI, A. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrone.São Paulo Med. J. vol.123, no.5. São Paulo,2005.

HAMERSCHLAK N, Maluf E, Paquini R, et al. - LATIN study – Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America. Sao Paulo Med J. 2005;123:101-104

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

HARRIS, D.C., Explorando a química analítica. 4ª ed.,LTC - Livros Técnicos e Científicos, Rio de janeiro, 2011.

LE MOS, A. M., NOBLE, A. P.,SEGAT, H. J., ALEXANDRE, I. D.,PAPPIS, L., NUNES,L. T., NEVES, L. V. Espectroscopia visível e ultravioleta. Universidade federal de santa Maria, Centro de ciências naturais e exatas. Rio grande do sul, 2009.

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

PIANETTI, G.A. Equivalência Farmacêutica. Encontro nacional dos centros de equivalência farmacêutica e de bioequivalência. ANVISA. 2007.

PIVELLO, V.L. Farmacologia: como agem os medicamentos. Ed. Atheneu. São Paulo SP. 2014.

SALLES, P. H. L., VIEIRA, B. L. M., NASCIMENTO, J. C., DIAS, F.A. C., TOLEDO,T.A., BARBOSA, D. B. A. Estudo teórico e experimental de fármacos por espectroscopia UV. 55º congresso brasileiro de química. Goiânia, 2015.

SILVA, A. G., FUZIOKA, P.U., RIBEIRO NETO, L.M. Complicações Clínicas Induzidas pelo uso de Dipirona (Metamizol): Estudo sobre os Riscos, os Benefícios e o seu uso racional. IV Simpósio de Ciências Farmacêuticas. Universidade São Camilo. São Paulo. SP. 2015.

SOUSA, R. Espectrofotometria no UV-vis- Parte I. Disponível em:<[http://www.ufjf.br/baccan/files/2010/10/Aula-4-ESPECTROFOTOMETRIA-parte-1-\\_2S-2012.pdf](http://www.ufjf.br/baccan/files/2010/10/Aula-4-ESPECTROFOTOMETRIA-parte-1-_2S-2012.pdf)> Acesso em 16 de abr. de 2017.

VALENTINI, S. R., SOMMER, W. A., MATIOLI, G. Validação de métodos analíticos. Arq mudi, Maringá, v 11, n. 2, 2007.