

1 **ESTUDO COMPARATIVO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE**
2 **COMPRIMIDOS DE DAPIRONA SÓDICA REFERÊNCIA, SIMILAR E**
3 **GENÉRICO**

4
5 STUDY EQUIVALENCE COMPARISON OF PHARMACEUTICAL DIPYRONE
6 TABLETS SODIUM REFERENCE, AND SIMILAR GENERIC

7
8 **Raquel Fernandes dos Santos**

9 Faculdade de Farmácia, Faculdade Evangélica de Ceres-GO.
10 raquel-rfs@hotmail.com

11
12 **Tatiane Peres Vaz**

13 Faculdade de Farmácia, Faculdade Evangélica de Ceres-GO.
14 vaztatyperes@hotmail.com

15
16 **Me. Guilherme Petito**

17 Docente no curso de farmácia da Faculdade Evangélica de Ceres-GO.
18 guilherme.petito@hotmail.com

19
20 **RESUMO**

21
22 **INTRODUÇÃO:** Para se registrar um medicamento no Brasil como similar ou
23 genérico, ele deve ser equivalente ao medicamento de referência. Como consta
24 na RDC 310/2014, esses medicamentos devem passar por testes e avaliações
25 comparativas em relação ao seu medicamento de referência para ter a certeza
26 que realmente é seguro. É importante que, após a produção, os medicamentos
27 apresentem alto padrão de qualidade, com a efetividade dos fármacos em suas
28 devidas formas farmacêuticas e uniformidade físico-química. Estes aspectos
29 dependem fundamentalmente do controle de qualidade, que deve atuar em
30 todas as etapas de produção dos medicamentos. **OBJETIVO:** Este estudo tem
31 como objetivo promover uma análise comparativa entre medicamentos genérico,
32 similar e referência, contendo dipirona como único componente ativo terapêutico.
33 **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo experimental, no qual foi realizado uma
34 análise comparativa entre as propriedades físico-químicas de medicamentos
35 referência, genérico e similar que contenham em sua formulação como único
36 princípio ativo a dipirona. Todos os processos foram analisados tendo como
37 parâmetro as especificações descritas na Farmacopeia Brasileira 5ª edição
38 volume 1 e 2. Foram avaliados o peso médio e friabilidade para os medicamentos
39 em comprimido e densidade, volume e contagem de gotas para os
40 medicamentos líquidos. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** O teste do peso
41 médio apresentou resultados satisfatório, sem diferenças significativas entre as
42 triplicatas e estes os diferentes grupos. Na análise de friabilidade, os resultados
43 do medicamento referência e similar foram satisfatórios, 0,51% e 0,83%,
44 respectivamente, porém, o medicamento genérico apresentou uma perda de
45 peso de 7,5%, valor muito acima do recomendado pela farmacopeia brasileira
46 que é de 1,5%. O volume do medicamento genérico apresentou uma diferença
47 considerável, uma vez que o volume apresentado foi de 9,9 ml, sendo que no
48 rótulo o volume descrito era de 10 ml. O teste de densidade e não houve
49 diferenças significativas, contudo, na contagem do número de gotas, o
50 medicamento referência com 233 gotas (DP 0,001), seguido pelo similar com

1 207 gotas (DP 0,033) e genérico com 200 gotas (DP 0,048). **CONCLUSÃO:** Não
2 houve diferenças significativas no peso médio, contudo, na friabilidade o
3 medicamento genérico foi o que apresentou maior perda de peso, em um valor
4 acima do limite definido pela farmacopeia. Na forma líquida, o medicamento
5 similar apresentou volume abaixo do especificado no rótulo. Na análise
6 comparativa, o medicamento referência foi o que apresentou melhores
7 resultados em todos os aspectos analisados.
8

9 **Palavras-chaves:** Mitamizol. Bioequivalência. Ensaio. Análise de controle.

10 **ABSTRACT**

12 **INTRODUCTION:** To register a non-Brazilian medicine as similar or generic, it
13 must be equivalent to the reference medicine. As stated in DRC 310/2014,
14 medicines and medicines should be compared to your reference medicine for a
15 certainty that is really safe. It is important that, after a production, the drugs
16 present a high quality standard, with an effective of the drugs in their due
17 pharmaceutical forms and physical-chemical uniformity. These are fundamentally
18 dependent on quality control, which they develop in all stages of drug production.

19 **OBJECTIVE:** This study aims to promote a comparative analysis of generic
20 drugs, and similar reference containing dipyrone as single therapeutic active
21 ingredient. **METHODOLOGY:** It is an experimental study, did not qualify a
22 comparative analysis between chemical and chemical well-being of drugs,
23 generic and similar that contain in its formulation as the only active principle to
24 dipyrone. All the processes were analyzed having as parameter as described in
25 the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition volume 1 and 2. Strengths of weight and
26 consumption of medications in tablets and density, volume and accounting of
27 drugs for liquids. **RESULTS AND DISCUSSIONS:** The mean weight test
28 presented satisfactory results, without significant differences such as triplicates
29 and blinds in the different groups. In the analysis of friability, the results of the
30 reference and similar products were satisfactory, 0.51% and 0.83%, respectively,
31 however, the generic drug presented a weight loss of 7.5%, a value highly
32 recommended by the Brazilian pharmacopoeia which is 1.5%. The volume of the
33 generic drug presented a considerable difference, since the volume was 8.3 ml,
34 and the volume was not 10 ml. The density test was not performed, however, in
35 the number of drops, the reference drug with 233 drops (DP 0.001), followed by
36 the similar one with 207 drops (DP033) and generic with 200 drops (DP 0,048).

37 **CONCLUSION:** There were no mean weight meanings, however, in friability or
38 generic medicine, it was the one that presented the greatest weight loss, in a
39 value above the limit defined by the pharmacopoeia. In liquid form, or similar
40 medicine showed volume below that specified on the label. In the comparative
41 analysis, the drug referred to a variety of results in all aspects analyzed.
42

43 **Key-words:** Mitamizol. Bioequivalence. Test control analysis.

44 **Endereço para correspondência:**

45 Av. Brasil, S/N, Qd. 13, Morada Verde; Ceres-GO
46 CEP: 76300-000

1 Fone/Fax: (62) 3323-1040

2

3 **INTRODUÇÃO**

4 Para se registrar um medicamento no Brasil como similar ou genérico, ele
5 dever ser equivalente ao medicamento de referência. Como consta na RDC
6 310/2014, esses medicamentos devem passar por testes e a avaliações
7 comparativas em relação ao seu medicamento de referência para ter a certeza
8 que realmente é seguro.

9 Para que possa haver intercambialidade entre os
10 medicamentos, similares e genéricos com o medicamento de referência, eles
11 deverão ter a mesma equivalência farmacêutica que é a comprovação *in*
12 *vitro* para que se possa validar que ambos os medicamentos contêm o mesmo
13 fármaco, mesma quantidade e forma farmacêutica, sem contudo, que haja
14 a necessidade de conter os mesmos excipientes (SHARGEL & YU,
15 1999). Portanto, para que o medicamento possa ser denominado genérico
16 ou similar ele precisa cumprir todas as especificações atualizadas da
17 Farmacopeia e com todos outros padrões aplicáveis de qualidade (BRASIL,
18 2003a).

19 No Brasil a dipirona é um medicamento que não tem necessidade de
20 prescrição medica (MIP), com preço e diversas formulações farmacêuticas
21 (injetável, solução oral, comprimidos e supositórios), muito utilizado para vários
22 sintomas simples e dores crônicas. (DIOGO, 2003; LANNA et al., 2016). Tem
23 uma boa absorção por todas suas vias de administração, seus efeitos podem
24 ocorrer tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico.
25 (HARDMAN; LIMBIRD, 2006; LANNA et al., 2016). Como a dipirona pode causar
26 algumas reações adversas sérias, em alguns países desenvolvidos ela não
27 é comercializada. Contudo, em um encontro patrocinado pela ANVISA, para
28 discutir sobre a segurança do uso da dipirona, foi concluído que comparado com
29 outros analgésicos que existem no mercado ela apresenta eficácia e segurança
30 suficiente para continuar sendo comercializada como medicamento isento de
31 prescrição (MIP) (ANVISA, 2001).

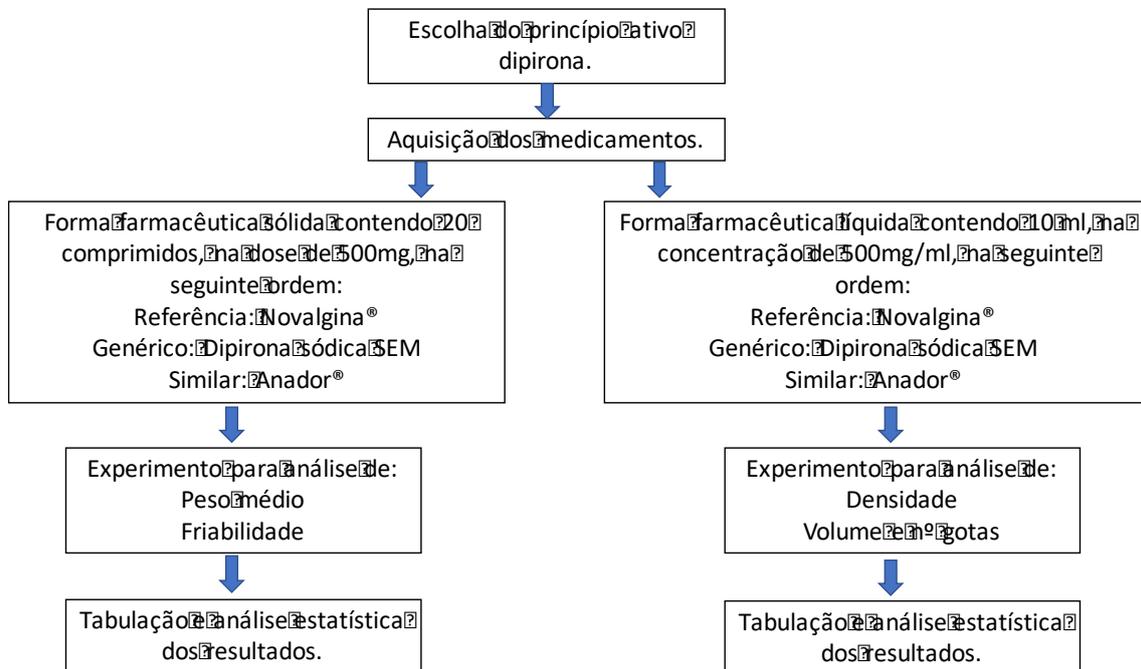
32 É importante que, após a produção, os medicamentos apresentem alto
33 padrão de qualidade, com a efetividade dos fármacos em suas devidas formas
34 farmacêuticas, e uniformidade físico-química. Estes

aspectos dependem fundamentalmente do controle de qualidade, que deve atuar em todas as etapas de produção dos medicamentos. Este processo, portanto, garante análise adequada das matérias primas e de todos os produtos intermediários e do produto acabado, que é de extrema importância para determinar a eficiência e segurança do medicamento. (PUGENS; DONADUZZI; MELO, 2008; FARIAS; PELLEGRINI, 2016).

Este estudo tem como objetivo promover uma análise comparativa entre medicamentos genérico, similar e referência, contendo dipirona como único componente ativo terapêutico.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental, no qual foi realizada uma análise comparativa entre as propriedades físico-químicas de medicamentos referência, genérico e similar que contenham em sua formulação como único princípio ativo a dipirona, nas formas líquida (Gotas) e sólida (Comprimido). O experimento obedeceu ao fluxograma abaixo:



Todos os processos (Friabilidade, peso médio, densidade e número de gotas e volume médio) foram analisados tendo como parâmetro as especificações descritas na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, volume 1 e 2.

O procedimento da Friabilidade foi para garantir a integridade do comprimido durante e após sua embalagem . Os comprimidos são colocados no friabilometro para determinar a durabilidade do comprimido . Esse aparelho determina a friabilidade do comprimido , após permitir que ele role e sofra queda dentro de um tambor. Os comprimidos são pesados antes e após um número específico de rotação, qualquer perda de peso indica a habilidade do comprimido para resistir ao atrito durante o manuseio , transporte .

O Peso Médio é calculado pesando todos os comprimidos e dividindo pela quantidade de comprimidos pesados .

Os medicamentos foram categorizados de acordo com o descrito na tabela 1.

Tabela 1- Informações de marca, lote e categorização dos medicamentos utilizados no estudo.

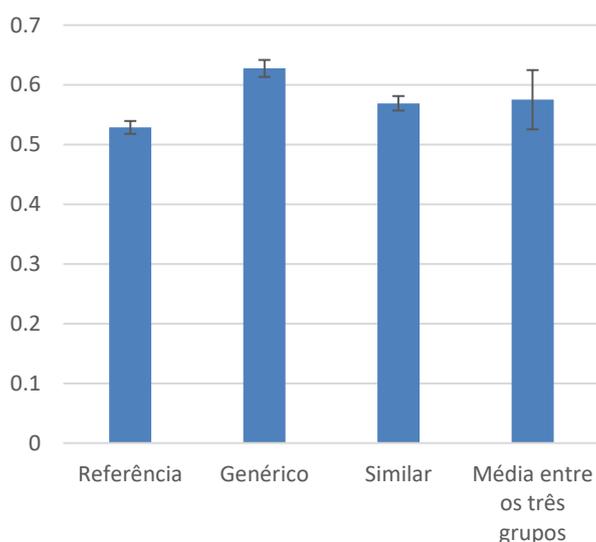
	Marca	Lote	Triplicata
Novalgina [®]	Novartis [®]	Comprimido: 722443 Gotas: 726165	R1, R2 e R3
Dipirona Sódica EMS [®]	EMS [®]	Comprimido: 949743 Gotas: 968412	G1, G2 e G3
Anador [®]	Sanofi [®]	Comprimido: A44619 Gotas: A79887A	S1, S2 e S3

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as análises deste estudo foram feitas a partir de amostras em triplicatas e analisadas o desvio padrão dos resultados, a fim de garantir fidelidade na análise comparativa.

1 O medicamento de referência, segundo a Agência Nacional de Vigilância
2 Sanitária - ANVISA é um produto inovador, cuja eficácia, segurança e qualidade
3 foram comprovadas cientificamente através da apresentação de estudos
4 clínicos, junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. A inclusão
5 de um produto farmacêutico na Lista de Medicamentos de Referência qualifica-
6 o como parâmetro de eficácia, segurança e qualidade para os registros de
7 medicamentos genéricos e similares no Brasil, mediante a utilização deste
8 produto como comparador nos testes de equivalência farmacêutica e/ou
9 bioequivalência quando aplicáveis. (STORPIRTIS, 2004). Já os medicamentos
10 similar e genérico são necessários que se comprove a equivalência farmacêutica
11 em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (BRASIL,
12 2002).

13 Em relação ao peso médio dos comprimidos dos medicamentos
14 referência (Novalgina[®]), genérico (Diripona Sódica EMS) e similar (Anador[®]),
15 todos apresentaram resultados muito próximos, não havendo diferença
16 significativa entre as triplicatas de cada produto quando analisado o desvio
17 padrão dos resultados obtidos em cada amostra. Contudo, quando comparado
18 a variação entre os três medicamentos, nota-se uma variação considerável entre
19 eles, sendo o medicamento genérico aquele que apresenta maior peso médio,
20 0,6275 mg (DP 0,014) (Figura 1).

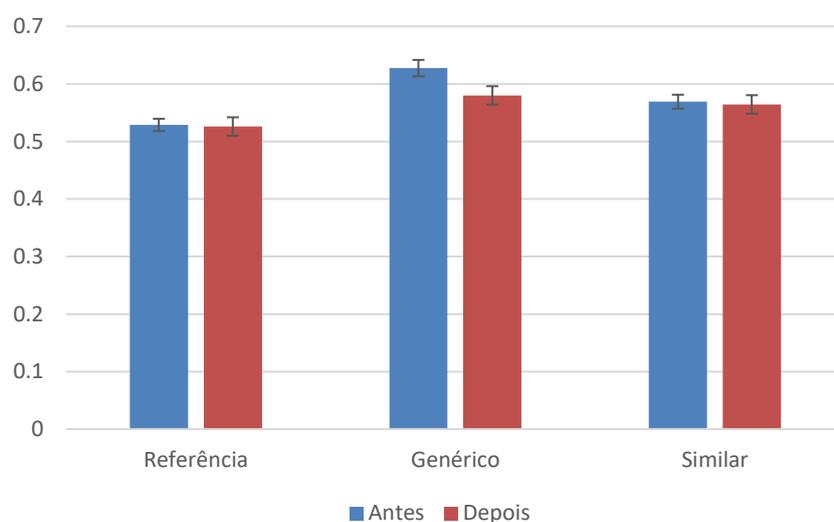


21
22
23
24

Figura 1 – Peso médio entre as triplicatas dos medicamentos referência, genérico e similar e a média entre os três grupos.

1 O Peso médio permite verificar se a dose terapêutica do comprimido está
 2 correta se houver uma menor dosagem o comprimido não produz a ação
 3 terapêutica esperada, já em maior dosagem o medicamento apresenta efeitos
 4 colaterais (LACHAN et al., 2001). Esse teste estabelece uma ferramenta
 5 essencial para o controle de qualidade, podendo indicar a ineficiência do
 6 processo de produção dos comprimidos (MOISÉS, 2006).

7 No teste de friabilidade, notamos uma maior perda de peso dos
 8 comprimidos, após exposição no friabilômetro do medicamento genérico (Figura
 9 2).



10

11 **Figura 2** – Análise da friabilidade dos comprimidos das triplicatas.

12

13 A tabela 2 mostra os resultados do percentual da perda de peso dos
 14 medicamentos referência, genérico e similar, sendo que o genérico apresentou
 15 um percentual de perda de 7,57%.

16

17 **Tabela 2** – Percentual da perda de peso após o teste de friabilidade das
 18 triplicatas.

Peso médio	Referência	Genérico	Similar
Antes do teste de friabilidade	0,5287 g	0,6275 g	0,5691 g
Após o teste de friabilidade	0,5260 g	0,5811 g	0,5644 g
Percentual de perda	0,51%	7,57%	0,83%

De acordo com a farmacopeia brasileira, o valor máximo aceitável após o teste de friabilidade é de 1,5%. Este teste, por sua vez, fornece informações importantes acerca dos comprimidos a choques mecânicos muito comuns no processo de produção e ações do cotidiano como armazenamento, transporte, manuseio pelo paciente, dentre outros. A perda excessiva de peso após estes choques pode ocasionar perda de princípio ativo e conseqüentemente comprometimento no tratamento terapêutico (PEIXOTO et al., 2005).

Em relação aos resultados da análise de volume médio dos medicamentos referência, genérico e similar na forma líquida (Gotas), aquele que apresentou volume abaixo do especificado em bula foi o medicamento similar, com um volume de 8,3 ml (DP 0,96), seguido pelo genérico com 9,9 ml (DP 0,28) e o medicamento referência com 10 ml (DP 0,33) (Figura 3).

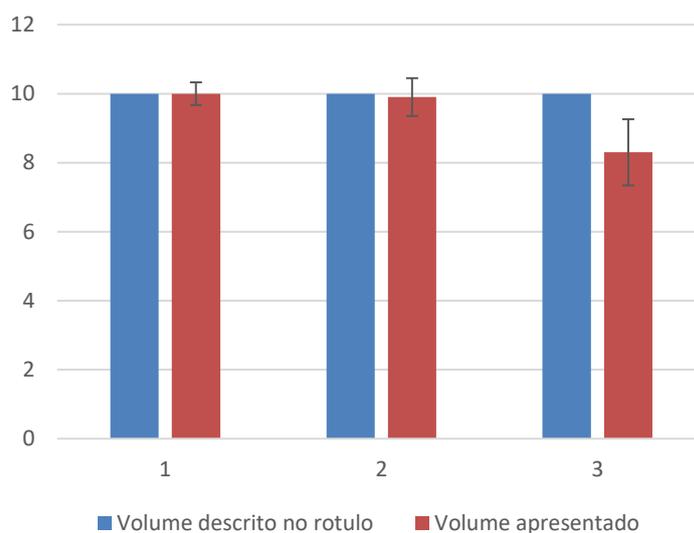


Figura 3 – Análise do volume médio das triplicatas em relação ao volume descrito nas bulas de cada grupo analisado.

A tabela 3 traz informações acerca da densidade e do número de gotas de cada amostra. O medicamento similar apresentou uma densidade média abaixo dos demais, com 1,0567 (DP 0,21) e aquele que apresentou maior quantidade de gotas por frasco foi o medicamento referência com 233 gotas (DP 0,001), seguido pelo similar com 207 gotas (DP 0,033) e genérico com 200 gotas (DP 0,048).

Tabela 3 – Análise da densidade e número de gotas das triplicatas analisadas.

Parâmetro	Referência	Genérico	Similar
Densidade mg/ml	1,1246	1,1297	1,0567
Número de gotas	233	200	207

1

2 O controle de qualidade de medicamentos é essencial para garantir que
3 um medicamento seja eficiente e não leve a problemas relacionados a
4 medicamentos (PRMs), pois se sabe que um mesmo fármaco produzido na
5 mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica pode apresentar
6 discrepâncias nas características físico-químicas quando comparadas com
7 marcas diferentes, devido a diversos fatores como a qualidade das matérias-
8 primas e métodos de produção (PINTO et al., 2000).

9

10 **CONCLUSÃO**

11 Não houve diferenças significativas no peso médio, contudo, na
12 friabilidade o medicamento genérico foi o que apresentou maior perda de peso,
13 em um valor acima do limite definido pela farmacopeia. Na forma líquida, o
14 medicamento similar apresentou volume abaixo do especificado no rótulo. Na
15 análise comparativa, o medicamento referência foi o que apresentou melhores
16 resultados em todos os aspectos analisados.

17 Para alcançar uma terapêutica farmacológica eficaz, a escolha de um
18 medicamento de qualidade é determinante, seja ele genérico, similar ou de
19 referência. O controle de qualidade faz parte das boas práticas de fabricação
20 assegurando ao consumidor a segurança e a efetividade do produto.

21

22 **REFERÊNCIAS**

23

24 ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JUNIOR, L. V. Formas farmacêuticas e
25 sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Premier, 2000. 568p.

26

27 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2001. Painel internacional de
28 avaliação da segurança da dipirona. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br>>.

29 Acesso em: 02 dez. 2012

30

- 1 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação RE n.897, de 29
2 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de
3 bioequivalência. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003.
4
- 5 DIOGO, A. N. M. Dipirona: segurança do uso e monitoramento da qualidade de
6 comprimidos orais. 2003. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) –
7 Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Fiocruz, Rio de Janeiro,
8 2003.
9
- 10 HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas
11 da terapêutica. 11. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2006.
12
- 13 LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria
14 farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian,
15 2001.
16
- 17 MOISÉS, P. R. Tecnologia de Produção de Comprimidos. Fármacos e
18 Medicamentos, São Paulo, v, 7, n.38, p.38-46, janeiro de 2006. Disponível em: .
19 Acesso em: agosto, 2012.
20
- 21 PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. Controle de Qualidade de
22 Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos. São Paulo: Atheneu, 2000.
23 p. 235-240.
24
- 25 PUGENS, Ana M.; DONADUZZI, Carmen M.; MELO, Eduardo B. Controle de
26 qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril.
27 Revista Eletrônica de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, v. 5, n. 1, p. 32-
28 45, 05 fev. 2008. Trimestral.
29
- 30 Peixoto MM, Freitas Jr AS, Santos CAA, Caetitté Jr E. Avaliação da qualidade
31 de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. Infarma.
32 2005;40(13- 14):69-73.
33
- 34 PEIXOTO, T. M. Causas de internações hospitalares de idosos no setor de
35 Clínica Médica do Hospital Geral Clériston de Andrade (HGCA) na cidade de
36 Feira de Santana-BA em 1999. 2001. 44 f. Monografia (Trabalho de Conclusão
37 do Curso de Graduação de Enfermagem) - Universidade Estadual de Feira de
38 Santana, Feira de Santana/BA
39
- 40 RESOLUÇÃO RDC No 310, DE 20 DE OUTUBRO DE 2005 - MINISTÉRIO DA
41 SAÚDE AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DIRETORIA
42 COLEGIADA.
43

- 1 SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.
- 2 United States: McGraw-Hill, 1999.
- 3
- 4 STORPIRTIS, S. Biofarmacotécnica. Fundamentos de biodisponibilidade,
- 5 bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos.
- 6 São Paulo: Apostila, 1999.
- 7
- 8
- 9 .
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16