

ARTIGO ORIGINAL

Controle de qualidade de soluções orais de Dipirona Sódica 500 mg/mL referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi-TO*Quality control of Sodium Dipyrone in oral solutions 500 mg/mL reference, generic and similar marketed in Gurupi-TO*Thalita Melo França Costa¹, Jeane Cândida Lopes²

RESUMO

Introdução: A Dipirona é amplamente utilizada no Brasil, o que torna relevante avaliar a sua qualidade em suas diversas formulações, visando garantir a eficácia e a segurança. **Objetivo:** Foram realizados ensaios para constatar a qualidade de dipirona sódica solução oral 500mg/mL em apresentações referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi-TO. **Material e Métodos:** Foram avaliados lotes distintos de cinco marcas de dipirona solução oral, sendo o medicamento referência (Ref), dois genéricos (Gen1 e Gen2) e dois similares (Sim1 e Sim2), na concentração de 500 mg/mL. A análise das informações impressas nos rótulos e nas bulas baseou-se nas resoluções vigentes. Os ensaios físico-químicos foram conduzidos de acordo com compêndio farmacopêico oficial. **Resultados:** Foram encontradas algumas divergências quanto ao conteúdo e forma das informações destinadas aos usuários em todas as

amostras, o Sim2 somou o maior número de inadequações (sete), seguido pelo Gen1 (cinco), Sim1 (três), Gen2 (duas) e Ref (uma). Os resultados dos ensaios físico-químicos se mantiveram dentro dos limites de aceitação, com exceção ao teste de gotejamento, no qual os fármacos Ref e Sim2 estavam fora do limite mínimo especificado. **Conclusão:** Os resultados das informações impressas não foram satisfatórios, apresentando divergências no formato das informações disponíveis. Os ensaios físico-químicos se mostraram satisfatórios, com exceção do ensaio de gotejamento para o medicamento Ref e Sim2.

Descritores: Controle de qualidade. Dipirona. Medicamentos de referência. Medicamentos genéricos. Medicamentos similares

ABSTRACT

Introduction: Dipyrone is widely used in Brazil, which makes it relevant to assess its quality in its various formulations, to ensure the efficacy and safety. **Objective:** Tests were conducted to verify the quality of dipyrone sodium oral solution 500mg/mL in reference, generic and similar presentations marketed in Gurupi-Tocantins-Brazil. **Material and Methods:** Lots of five different brands of dipyrone oral solution were evaluated, being the reference drug (Ref), two generic (Gen1 and Gen2) and two similar (Sim1 and Sim2), at a concentration of 500 mg/mL. The analysis of the information printed on the labels and in package leaflet was based on the current resolutions. The physical-chemical tests were conducted in accordance with official pharmacopeia compendium. **Results:** Some differences in the content and form of the

information to users in all samples were found, Sim2 totaled the highest number of mismatches (seven), followed by the Gen1 (five), Sim1 (three), Gen2 (two) and Ref (one). The results of physical-chemical tests remained within the acceptable limits, except the drip test, in which the Ref and Sim2 were outside the specified minimum threshold. **Conclusion:** The results of the information printed were not satisfactory, presenting differences in the format of the information available. The physical-chemical tests were satisfactory, with the exception of the drip test for Ref and Sim2 drugs.

Descriptors: Quality control. Dipyrone. Generic drugs. Similar drugs. Reference drugs.

¹ Farmacêutica. Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário UnirG, Gurupi/TO; Brasil. E-mail: thalitamelofo@gmail.com

² Farmacêutica. Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Tocantins. Gurupi/TO; Brasil. E-mail: jeaneclopes@hotmail.com

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Jeane Cândida Lopes. Endereço: Rua 42, Quadra 120, Lote 25B, Setor Nova Fronteira, CEP: 77415-230. Gurupi (TO). Fone: (63)81178602. E-mail: jeaneclopes@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A qualidade de um fármaco é um atributo de caráter não apenas comercial, como também legal e moral. O não cumprimento das requisições e qualidades consideradas imprescindíveis podem acarretar sérias implicações como, falta de eficácia no tratamento devido à sub dosagem terapêutica ou efeitos tóxicos ocasionados por superdoses do medicamento.¹

No Brasil, de acordo com a Lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, os medicamentos industrializados passaram a serem classificados em medicamentos de referência, genérico e similar.²

Sendo o medicamento referência o produto inovador cuja qualidade e segurança seja aprovada cientificamente junto ao órgão federal competente, no momento do registro, podendo assim ser comercializado no país e utilizados em testes comparativos de equivalência farmacêutica e/ou bioequivalência para a concessão de registros de medicamentos genéricos e similares, quando necessário.²⁻³

A lei 9787/99 também instituiu no Brasil a comercialização dos medicamentos genéricos, sendo este medicamento análogo e intercambiável ao de referência.²

Medicamento similar compreende o fármaco que apresenta paridade quanto o princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento referência, podendo distinguir somente quanto a forma e tamanho do produto, embalagem, rotulagem, prazo de validade, excipientes e veículos, sendo comercializado sob um nome comercial de escolha do fabricante.²

Em 02 de março de 2007, a ANVISA adota a RDC nº17 que determina que, assim como os medicamentos genéricos, os medicamentos similares devem ser submetidos a testes de bioequivalência relativa e os resultados aceitáveis comparados ao medicamento referência.⁴

Entretanto, com a RDC nº 37 de 2011 alguns genéricos e similares tiveram isenção do teste de bioequivalência, como: soluções aquosas, pós de reconstituição oral ou parenteral, gases, soluções oleosas parenterais e medicamentos de uso oral com ação local no trato gastrointestinal, devendo estes ser equivalentes farmacêuticos do medicamento comparador e possuir veículo compatível com a função pretendida.⁵

Há contestações entre os medicamentos de referência, similar e genérico quanto ao emprego de diferentes matérias-primas, processos, técnicas e equipamentos, que ficam a critério de cada laboratório produtor, porém, tais diferenças não devem comprometer a bioequivalência do medicamento.^{4,6}

Neste universo de competição, o setor farmacêutico busca, diante dos fabricantes, assegurar aos consumidores a confiabilidade e a qualidade dos medicamentos que produzem, pois medicamentos similares e genéricos ainda são alvo de questionamentos.⁷

A Dipirona é amplamente utilizada no Brasil, o que torna relevante avaliar a sua qualidade em suas diversas formulações, visando garantir a eficácia e a segurança, tendo em vista que as boas práticas de fabricação precisam garantir que o medicamento não seja liberado a venda e uso até que sua qualidade seja julgada satisfatória.⁸

O objetivo deste trabalho será avaliar a qualidade da dipirona solução oral referência, genérica e similar comercializadas em Gurupi (TO, Brasil), avaliando as condições das embalagens primárias, secundárias e bulas, e verificando se as mesmas encontram-se de acordo com as legislações vigentes. Também serão realizados ensaios físico-químicos qualitativos e quantitativos descritos em compêndios oficiais.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Para execução dos ensaios foram utilizados amostras de cinco laboratórios diferentes de dipirona solução oral, sendo o medicamento referência, dois genéricos e dois similares, na concentração de 500 mg/mL, envasados em frasco conta-gotas de 20 mL. Foram adquiridas dez unidades de mesmo lote para cada laboratório, totalizando cinquenta unidades de cinco lotes e laboratórios diferentes. Todas as amostras foram adquiridas aleatoriamente em farmácias comunitárias de Gurupi (TO).

Informações impressas em embalagens e bulas

A análise das informações impressas se baseou na RDC nº 333, de 19 de novembro de 2003, que dispõe sobre rotulagens de medicamentos e na RDC nº 140, de 29 de maio de 2003, que regulamenta a forma e o conteúdo das bulas.

Ensaio físico-químicos

Os ensaios físico-químicos foram realizados no laboratório de Controle de Qualidade no Centro Universitário Unirg, e conduzidos de acordo com a monografia da Dipirona solução oral presente na Farmacopéia Brasileira 5ª edição de 2010, descritos a seguir:

Identificação: Para cada 2 mL da solução oral de dipirona, foram acrescentados 2 mL de peróxido de hidrogênio 30% (p/p). Devendo ocorrer o aparecimento de uma coloração azul, que rapidamente desaparece, passando a vermelho intenso. No segundo ensaio de identificação, foi acrescido, em 2 mL da solução oral, 2 mL de persulfato de potássio 10% (p/v). Devendo desenvolver uma cor amarela intensa.⁹

Determinação de Volume: A determinação do volume foi obtida através da diferença de peso, do frasco cheio e do frasco vazio e limpo, de 10 unidades de cada amostra pesadas individualmente. Os volumes individuais correspondentes foram obtidos através da densidade de massa das amostras de dipirona. O volume médio foi calculado a partir dos volumes individuais, sendo que o volume médio não deve ser inferior ao volume declarado e o individual não deve ser inferior a 95,0% do volume declarado.¹⁰

Determinação do pH: A análise do pH foi feita com peagômetro de bancada Tecnopon mPA 210, no qual o eletrodo foi submerso diretamente nas amostras. A variação de pH aceitável é de 5,5 a 7,0.⁹

Teste de gotejamento: Das 10 unidades de cada lote de dipirona, foram pesadas 20 gotas de cada unidade, em seguida, calculou-se a porcentagem em relação à quantidade declarada, para cada unidade testada, utilizando-se do resultado encontrado no doseamento. Os requisitos de aceitação do teste determinam que as porcentagens individuais para cada uma das 10 unidades testadas se encontrem no intervalo de 85,0% a 115,0% do declarado e o desvio padrão relativo (DPR) seja inferior a 6,0%.¹⁰

Doseamento: Transferiu-se um volume equivalente a 250 mg de amostra para um balão volumétrico de 200 mL, adicionou-se água até completar o volume. Em um frasco erlenmeyer

foi transferido 10 mL da solução, 50 mL de água e 5 mL de ácido acético glacial, homogeneizou-se a mistura, titulou-se com iodo 0,05 M SV em temperatura abaixo de 15°C, e gotejou-se amido SI como indicador. Cada 1,0 mL de I₂ 0,05 M SV equivale a 17,57 mg de dipirona. O ensaio foi realizado em triplicata. O critério de aceitação determina que os resultados estejam entre 95 a 110%.⁹

Avaliação dos dados

Os resultados encontrados foram dispostos em tabelas, nos quais foram calculados média, desvio padrão, coeficiente de variação (CV%).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embalagens e bulas são as principais fontes de informação a respeito do medicamento, onde estão descritas as vias de administração, os principais efeitos colaterais, validade, cuidados de armazenagem e conservação, dentre outras informações. Após análise detalhada das embalagens secundárias, embalagens primárias e bulas das amostras, orientada pelas RDC nº 333/2003 e RDC nº 140/2003, os resultados foram ordenados em tabelas.

As embalagens secundárias de todas as apresentações de dipirona solução oral cumpriram todas as exigências legais, como mostra a Tabela 1.

Quanto às informações contidas nas embalagens secundárias, das cinco embalagens analisadas, três apresentaram inconformidades quanto ao item 22 da Tabela 2, no quesito laque ou selo de segurança, o genérico 2, similar 1 e similar 2 não apresentaram selo ou laque de segurança, esses recursos são de grande importância para assegurar a inviolabilidade da embalagem do medicamento.

Os medicamentos genéricos cumprem exigências específicas de embalagem e todas as amostras estudadas apresentaram conformidade com os quesitos exigidos (Tabela 3).

Tabela 1 Resultados das exigências legais das embalagens secundárias das amostras de dipirona.

Exigência	Ref	Gen1	Gen2	Sim1	Sim2
1. Incluir a descrição da indicação e principais contraindicações	C	C	C	C	C
2. Se não comportar todas as informações, deve apresentar bula	C	C	C	C	C
3. Possuindo bula, apresentar na embalagem secundária: "informações, indicações, contraindicações e precauções – vide bula"	C	C	C	C	C
4. Frase: "Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica"	C	C	C	C	C

Ref: medicamento referência; Gen: genérico; Sim: similar; C: consta; N: não consta; * não apresentam nome comercial.

A Tabela 4 apresenta resultado adequado e satisfatório para todas as amostras. As informações presentes na embalagem primária são de grande relevância visto que muitas vezes é encontrada isolada e se torna a única informação disponível ao usuário. Entretanto, um problema significativo foi identificado no similar 2, a ausência de anel de ruptura, proteção que garante segurança contra adulterações de conteúdo do medicamento, integridade da fórmula e qualidade de maneira geral.¹¹

Foi observado extravasamento do conteúdo em uma das unidades da amostra do

medicamento referência, apontando possíveis problemas quanto a vedação da embalagem primária do produto.

A bula contém o maior volume de características a respeito do medicamento e suas propriedades, sendo um documento sanitário legal. As informações devem ser de fácil compreensão e com linguajar apropriado, visto que é o principal objeto de consulta do consumidor, que em sua maioria não dispõe de conhecimentos técnicos a respeito do assunto.¹²

Tabela 2 Resultados das informações contidas nas embalagens secundárias das amostras de dipirona.

Informação	Ref	Gen1	Gen2	Sim1	Sim2
1. Nome comercial do medicamento	C	*	*	C	C
2. Denominação genérica da substância ativa	C	C	C	C	C
3. Nome e endereço do detentor do registro no Brasil	C	C	C	C	C
4. Nome do fabricante e local de fabricação	C	C	C	C	C
5. Nº do CNPJ do titular do registro	C	C	C	C	C
6. "Indústria brasileira"	C	C	C	C	C
7. Nome do responsável técnico, CRF e sigla do estado	C	C	C	C	C
8. Número do lote	C	C	C	C	C
9. Data de fabricação	C	C	C	C	C
10. Data de validade	C	C	C	C	C
11. M.S. seguido do número de registro no Ministério da Saúde	C	C	C	C	C
12. Composição qualitativa e quantitativa	C	C	C	C	C
13. Peso, volume ou quantidade	C	C	C	C	C
14. Concentração do fármaco por unidade posológica	C	C	C	C	C
15. Via de administração	C	C	C	C	C
16. Frase: "Informações ao paciente, indicações, contraindicações e precauções – vide bula"	C	C	C	C	C
17. "Uso pediátrico" ou "Uso adulto"	C	C	C	C	C
18. Código de barras	C	C	C	C	C
19. Telefone do SAC da empresa	C	C	C	C	C
20. Cuidados de conservação	C	C	C	C	C
21. Frase "Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças"	C	C	C	C	C
22. Apresentar tinta reativa e lacre ou selo de segurança	C/C	C/C	C/N	C/N	C/N
23. Nome comercial, assim como a denominação genérica, obedecendo à proporcionalidade	C	*	*	C	C
24. Apresentar tinta reativa e sob ela a palavra "qualidade"	C	C	C	C	C
25. Tinta reativa colocada na lateral da embalagem secundária	C	C	C	C	C
26. Em mesmo destaque e no mesmo campo de impressão, a nomenclatura genérica da substância ativa, empregando a DCB	C	*	*	C	C

Ref: medicamento referência; Gen: genérico; Sim: similar; C: consta; N: não consta; * não apresentam nome comercial.

Tabela 3 Resultados das embalagens secundárias dos medicamentos genéricos de dipirona.

Exigência	Gen1	Gen2
1. Identificação somente pela DCB	C	C
2. "Medicamento genérico Lei no 9.787, de 1999", DCB no tamanho de letra 30% logo abaixo desta e em destaque	C	C
3. Embalagem secundária, com logotipo que identifica o medicamento genérico	C	C
4. Logotipo consiste em uma letra "G" estilizada e as palavras "medicamento" e "genérico" escrito na cor azul, inseridas em um retângulo amarelo	C	C
5. Fonte de "medicamento genérico" deve ser Frutiger Bold Condensed	C	C
6. A palavra "medicamento" deve ter o mesmo comprimento da palavra "genérico"	C	C
7. Tamanho do logotipo variável, mantendo as mesmas proporções	C	C
8. Em embalagens de orientação vertical, utilizar a versão horizontal do logotipo	C	C

Gen: genérico; C: consta; N: não consta.

A Tabela 5, com os resultados das análises das bulas, apresentou o maior número de inconformidades. A primeira inconformidade se refere ao tamanho da letra da bula, devendo ser de, no mínimo, 1,5 mm, as amostras referentes ao genérico 1 e similar 2 apresentou letra com tamanho inferior, tornando-se obstáculo para acesso claro as informações como descrito por Da Silva.¹⁴

No item 10 que compete às informações ao paciente, o conteúdo preconizado para atender o critério “Ação do medicamento ou Como este medicamento funciona?” estava incompleto no similar 2, no qual não constava descrição do período médio de início de ação e duração do efeito farmacológico do medicamento, sendo tal informação de grande relevância para determinar a posologia correta, em casos que seja necessário o uso contínuo do medicamento. Ainda, a redação trazia termos técnicos de difícil compreensão a consumidores leigos, já que esse campo é reservado a descrição simples da ação farmacológica e a estimativa média de tempo para o início de ação.¹²

O critério IV, contido no item 10 da Tabela 5, apontou que as amostras de genérico 1, similar 1 e similar 2 estavam em desacordo com a resolução por apresentar, de forma incompleta, o modo de uso do medicamento.

Já no critério VII, também do item 10, o similar 2 omitiu de sua bula a frase: “Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica” exigida para medicamentos isentos de prescrição.

Em concordância com os resultados encontrados nos estudos de Knappmann e Melo⁸ todas das amostras analisadas, inclusive o medicamento referência, não dispunha em sua

bula informações a respeito do período de validade após a abertura do medicamento. A data de validade impressa nas embalagens garante a integridade do produto, o medicamento

é um produto perecível e o descaso com relação a essa informação pode levar a sérios problemas de doses subterapêuticas comprometendo o tratamento de pacientes.

De acordo com as informações impressas analisadas, o maior número de inconformidades foi encontrado no similar 2 (sete no total) seguido pelo genérico 1 (cinco), similar 1 (três), genérico 2 (dois) e referência (um). Informações incompletas se somam a esses valores.

As demais informações impressas avaliadas no presente estudo encontram-se adequadas as normativas vigentes.

Em relação aos ensaios físico-químicos, os testes de identificação apresentaram resultados satisfatórios para todas as apresentações. Através do ensaio de identificação é possível afirmar a compatibilidade da amostra com a descrição de seu rótulo, apesar de específico, em algumas situações não é o suficiente como prova absoluta de identidade.¹⁰

A Tabela 6 aponta os resultados encontrados na determinação do volume das amostras. Os fabricantes declararam nas embalagens volume igual a 20 mL e como observado na tabela abaixo, todas as amostras apresentaram valor individual superior a 95% do declarado e volume médio superior a 20 mL.

Nas análises de pH, os resultados se mantiveram dentro dos limites esperados, ressaltando o genérico 1 e 2 que apresentaram resultados muito próximos ao mínimo especificado na monografia (Tabela 7). O potencial hidrogeniônico (pH) é uma propriedade físico-química muito relevante em formulações farmacêuticas, visto que a grande maioria dos fármacos são ácidos ou bases e para atingirem uma performance eficaz e efetiva encontram-se na forma de sais.¹⁵ O controle de qualidade deve ser rigoroso nesse quesito, pois sua inconformidade pode gerar comprometimento na estabilidade do princípio ativo prejudicando o tratamento terapêutico.

Tabela 4 Resultados das informações presentes nas embalagens primárias das amostras de dipirona.

Informação	Ref	Gen1	Gen2	Sim1	Sim2
1. Nome comercial	C	*	*	C	C
2. Denominação genérica da substância ativa	C	C	C	C	C
3. Concentração do ativo por unidade posológica	C	C	C	C	C
4. Nome do detentor do registro	C	C	C	C	C
5. Número do lote e data de validade	C	C	C	C	C
6. Via de administração	C	C	C	C	C
7. Telefone do SAC da empresa	C	C	C	C	C

Ref: medicamento referência; Gen: genérico; Sim: similar; C: consta; N: não consta; * não apresentam nome comercial.

Tabela 5. Resultados da análise das bulas das amostras de dipirona.

Exigência	Ref	Gen1	Gen2	Sim1	Sim2
1. Tamanho da letra maior que 1,5 mm	C	N	C	C	N
2. Nome comercial ou marca	C	*	*	C	C
3. Denominação genérica (DCB)	C	C	C	C	C
4. Forma farmacêutica	C	C	C	C	C
5. Vias de administração	C	C	C	C	C
6. Apresentações comercializadas	C	C	C	C	C
7. "Uso pediátrico e (ou) adulto" em destaque	C	C	C	C	C
8. Composição:					
I. Qualitativa e quantitativa para o princípio ativo	C	C	C	C	C
II. Qualitativa para excipientes	C	C	C	C	C
9. Peso, volume líquido ou quantidade de unidades	C	C	C	C	C
10. Informações ao paciente					
I. Ação do medicamento, ou "como este medicamento funciona"?	C	C	C	C	C
II. Indicações do medicamento, ou "por que este medicamento foi indicado"?	C	C	C	C	C
III. Riscos do medicamento ou "quando não devo usar este medicamento"?	C	C	C	C	C
IV. Modo de usar ou "como devo usar este medicamento"?	C	I	C	I	I
V. Dose em unidades de peso do medicamento/kg corpóreo e concentração do medicamento por unidade de volume	C	C	C	C	C
VI. Em destaque, na bula, a equivalência de gotas para cada ml	C	C	C	C	C
VII. "Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica"	C	C	C	C	N
VIII. "Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento"	C	C	C	C	C
IX. Conduta em caso de superdose ou "o que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez"?	C	C	C	C	C
X. Cuidados de conservação e uso ou "onde e como devo guardar este medicamento"?	C	C	C	C	C
XI. "Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças"	C	C	C	C	C
XII. "Este medicamento, após aberto, somente poderá ser consumido em X (número) dias"	N	N	I	N	N
11. Dizeres legais					
I. Nº de registro na ANVISA/MS	C	C	C	C	C
II. Farmacêutico responsável com no CRF	C	C	C	C	C
III. Nome completo, endereço do fabricante e titular do Registro	C	C	C	C	C
IV. CNPJ	C	C	C	C	C
V. Telefone do SAC da empresa	C	C	C	C	C

Ref: medicamento referência; Gen: genérico; Sim: similar; C: consta; N: não consta; I: incompleto * não apresentam nome comercial.

Tabela 6 Resultados do teste de determinação de volume das amostras de dipirona (em mL).

	Ref	Gen1	Gen2	Sim1	Sim2
Amostra 1	20,90	20,50	20,67	20,86	20,74
Amostra 2	20,88	20,57	20,75	20,89	20,75
Amostra 3	20,95	20,47	20,77	20,89	20,95
Amostra 4	20,12	20,45	20,71	20,88	20,94
Amostra 5	20,97	20,36	20,71	20,83	20,87
Amostra 6	21,23	20,58	20,65	21,17	20,94
Amostra 7	20,90	23,12	20,70	21,01	20,67
Amostra 8	20,91	20,26	20,68	20,94	20,94
Amostra 9	20,81	21,31	20,73	20,82	20,67
Amostra 10	20,44	20,70	20,70	20,88	20,94
Média	20,81	20,83	20,71	20,92	20,84
CV%	0,31	4,09	0,18	0,50	0,57

Ref: medicamento referência; Gen: genérico; Sim: similar. O volume individual de nenhuma das unidades testadas é inferior a 95,0% do volume declarado em mL.

A relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de princípio ativo por gota em soluções orais de medicamentos que dispõe de frasco conta-gotas é dada pelo teste de gotejamento.¹⁰

Os resultados encontrados mostraram divergências em algumas apresentações, as unidades das amostras de dipirona referência apresentaram resultados individuais e teor médio abaixo do critério de aceitação, 85% a 115%, já o coeficiente de variação apresentou-se acima do especificado (menor que 6%). As unidades 3, 5 e 7 do similar 2 também demonstraram teor de fármaco por gota inferior a 85%, visto que é tolerado o desvio de apenas uma unidade por amostra (Tabela 8).

O respectivo teste, apesar de apresentar inconformidades, mostra-se inconclusivo, pois, para casos que apresentem resultados como os encontrados nos medicamentos referência e

similar 2, recomenda-se a repetição do teste com 20 unidades de cada amostra.

Em síntese, a inconformidade do teste pode gerar um grave prejuízo na terapêutica, visto que a posologia prescrita fica comprometida. O trabalho de Markman, Rosa e Koschtschak¹⁶ avaliou a qualidade de cápsulas de *sinvastatina magistrais* verificando o risco de subdose, fato atribuído ao desacordo no teste de uniformidade de conteúdo.

Knappmann e Melo⁸ apontam como uma das possíveis causas para os erros encontrados em seus ensaios de uniformidade de dose, o desajuste no gotejador da embalagem, opinião compartilhada pelo presente estudo, visto que a amostra que mais se distanciou dos resultados esperados possuía frasco dosador de vidro e o gotejador não tinha constância nas gotas, diferenciando-se das demais embalagens de plástico.

Tabela 7 Resultados da determinação do pH das amostras de dipirona.

	Ref	Gen1	Gen2	Sim1	Sim2
Amostra 1	6,26	5,55	5,58	5,85	6,09
Amostra 2	6,24	5,56	5,59	5,86	6,07
Amostra 3	6,29	5,54	5,59	5,87	6,10
pH Médio	6,26	5,55	5,59	5,86	6,09
Desvio Padrão	0,03	0,01	0,01	0,01	0,02

Ref: medicamento referência; Gen: genérico; Sim: similar. O pH deve estar no intervalo de 5,5 a 7,0.

Tabela 8 Resultados do Teste de Gotejamento das amostras de dipirona (em %).

	Ref	Gen1	Gen2*	Sim1	Sim2
Unidade 1	66,71	96,91	85,34	91,43	86,68
Unidade 2	71,31	96,19	85,82	86,71	85,51
Unidade 3	73,68	98,06	100,41	90,55	84,96
Unidade 4	71,85	99,87	96,83	90,28	86,13
Unidade 5	82,78	100,39	93,30	87,74	84,16
Unidade 6	81,24	98,71	91,47	87,67	87,12
Unidade 7	83,97	93,23	96,80	89,91	83,48
Unidade 8	83,79	98,42	91,65	88,89	86,36
Unidade 9	84,00	93,09	96,58	89,31	86,28
Unidade 10	81,74	96,59	88,65	85,34	85,20
Média	78,11	97,15	92,57	88,78	85,59
CV%	8,33	2,56	5,65	2,14	1,35

Ref: medicamento referência; Gen: genérico; Sim: similar. Teor deve estar no intervalo de 85% a 115%; CV%: coeficiente de variação, deve estar menor que 6,0%. * Genérico 2 declara 25 gotas a cada 1 mL.

Tabela 9 Resultados do doseamento das amostras de dipirona (em %).

	Ref	Gen1	Gen2	Sim1	Sim2
Amostra 1	96,99	100,50	105,42	103,31	98,39
Amostra 2	98,39	99,09	104,01	101,20	99,09
Amostra 3	97,69	101,91	106,83	103,31	100,50
Média	97,69	100,50	105,42	102,61	99,33
CV%	0,72	1,40	1,33	1,19	1,08

Ref: medicamento referência; Gen: genérico; Sim: similar. Teor deve estar no intervalo de 95% a 110%; CV%: coeficiente de variação.

O método titulométrico empregado no ensaio de doseamento apresenta boa relação custo-benefício e é adequado para análise do fármaco em questão, porém, não distingue substâncias com propriedades físico-químicas

semelhantes ou de mesmo grupo reacional, dessa forma há casos em que a especificidade não pode ser considerada.¹⁷

O doseamento das diferentes apresentações comerciais de dipirona obedeceu

aos limites da faixa de teor de princípio ativo, de 95% a 110% em todas as apresentações. Sendo que, o genérico 2 apresentou o maior e o medicamento referência o menor quantitativo de ativo (Tabela 9).

CONCLUSÃO

Para alcançar uma terapêutica farmacológica eficaz, a escolha de um medicamento de qualidade é determinante, seja ele genérico, similar ou de referência. O controle de qualidade faz parte das boas práticas de fabricação assegurando ao consumidor a segurança e a efetividade do produto. A ANVISA através das resoluções e normativas tem buscado equiparar as apresentações farmacêuticas visando a erradicação de inconformidades.

A partir das análises e ensaios realizados pelo presente estudo, com relação as informações impressas, os resultados encontrados não foram satisfatórios, apresentando, em geral, muitas divergências no formato das informações disponíveis. Todas as amostras analisadas apresentaram no mínimo uma inadequação, sendo o similar 2 o mais divergente. Outra situação observada é a ausência de informações quanto ao tempo de consumo da medicação após a abertura da embalagem, esses dados são de grande relevância, por se tratar de um produto sensível às condições de armazenamento.

Os ensaios físico-químicos se mostraram satisfatórios, com exceção do ensaio de gotejamento, no qual a amostra referência e similar 2 divergiram quanto ao número de gotas por mililitro declaradas pelo fabricante.

Buscou-se através deste trabalho encontrar diferenças na qualidade entre as diferentes apresentações que pudessem justificar a preferência por uma ou outra apresentação por parte da população, porém, baseado no teste de doseamento, no qual todas as amostras mantiveram-se em concordância com as especificações, tal predileção pode ser considerada infundada.

Por fim, recomenda-se que estudos de natureza semelhante sejam constantemente realizados a fim de assegurar a qualidade de produtos farmacêuticos presentes no mercado.

7. Lima JPR, Cavalcanti Filho PF. Indústria farmacêutica: a evolução recente no Brasil e o caso de Pernambuco. Rev Bras Estud Urbanos Reg. 2009; 1(1).

REFERÊNCIAS

1. Kohler LF, nascimento HC, schwengber ELL, bandeira ZMP, pazin GV, machado SRP. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. Rev bras farm. 2009; 90(4):309-15.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo; 1999.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 310, de 01 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo; 2004.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 02 de março de 2007. Regulamento técnico para registro de medicamento similar. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo; 2007.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 37, de 03 de agosto de 2011. Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo; 2011.
6. Kleinkauf RD. Desenvolvimento e validação de ensaios de dissolução para cápsulas de liberação prolongada de cloridrato de venlafaxina e comparativo de qualidade entra medicamento genérico e referência [Monografia]. Novo Hamburgo: Centro Universitário Feevale; 2006.
8. Knappmann AL, Melo EB. Quality of over-the-counter medicines: a study with dipyrone brands commercialized in a drugstore in Cascavel city (Paraná, Brazil). Ciênc saúde coletiva. 2010 ;15:3467-76.

9. Brasil. Farmacopéia Brasileira. Monografia da Dipirona sódica. 5.ed. São Paulo: Ateneu; 2010; 2:914.
10. Brasil. Farmacopéia Brasileira. Métodos Gerais. 5.ed. São Paulo: Ateneu. 2010;1: 61-121.
11. Nogueira E, Neto GV. Falsificação de medicamentos e a lei n. 11.903/09: aspectos legais e principais implicações. Rev direito sanit. 2011; 12(2):112-39.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. nº 140, de 29 de maio de 2003. Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo; 2003.
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 333, de 19 de novembro de 2003. Dispõe sobre a rotulagem de Medicamentos e outras providências. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo; 2003.
14. Da Silva T, Dal-Pizzolb F, Belloa CM, Menguea SS, Schenkela EP. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. Rev saúde públ. 2000; 34(2):184-9.
15. Allen JR LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8.ed. Porto Alegre: Artmed. 2007; p.775.
16. Markman BEO, Rosa PCP, Koschtschak MRW. Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais. Rev saúde públ. 2010; 44(6):1055-62.
17. Ribeiro AF, Volpato NM. Alendronato de sódio: metodologias para análise quantitativa. Quím nova. 2005; 28(5):852.