



AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS COMO SIMILARES E GENÉRICOS

Morenna Alana Giordani (PIBIC/Unioeste/PRPPG), Eduardo Borges de Melo (Orientador), e-mail: ebmelo@unioeste.br.

Universidade Estadual do Oeste do Paraná/Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas/Curso de Farmácia /Cascavel, PR.

Área: Ciências da Saúde; Sub-área: Farmácia.

Palavras-chave: Dipirona sódica, perfil de dissolução, equivalência farmacêutica.

Resumo

No Brasil para que um medicamento seja registrado como similar ou genérico, ele deve ser equivalente farmacêutico ao seu medicamento de referência. Isto implica na execução de ensaios comparativos, de acordo com os compêndios oficiais. Além disso, segundo a RDC 310/2004, deve ser realizado a avaliação comparativa do perfil de dissolução do medicamento teste em relação ao seu medicamento de referência. Este trabalho teve o objetivo de avaliar a qualidade de comprimidos de dipirona sódica 500 mg produzidos por sete laboratórios diferentes brasileiros: três medicamentos genéricos (G_1 , G_2 , G_3), três similares (S_1 , S_2 , S_3) e o seu medicamento de referência (R, Novalgina®, Sanofi-Aventis). Todos os ensaios realizados seguiram as metodologias presentes na Farmacopéia Brasileira 4ª edição. Os resultados mostram que todas as amostras testadas cumprem as especificações farmacopéicas, mas apenas os medicamentos G_3 e S_3 apresentaram perfil de dissolução semelhante ao de R. Assim, quatro de seis medicamentos analisados não podem ser considerados equivalentes farmacêuticos, e foram reprovados.

Introdução

A legislação brasileira exige que os medicamentos similares e genéricos sejam bioequivalentes ao seu medicamento de referência. Uma das etapas necessárias para esta comprovação são os estudos de equivalência farmacêutica, que se constituem em ensaios de controle de qualidade *in vitro* comparativos entre o medicamento teste e seu medicamento de referência (Pugens et al., 2008). Estes devem seguir os métodos oficiais publicados na Farmacopéia Brasileira (F. Bras.) ou, quando nela indisponíveis, em outros códigos autorizados pela Anvisa (Brasil, 2003). A importância dos estudos de controle de qualidade aumenta para os medicamentos isentos de prescrição médica em formas farmacêuticas sólidas que contenham ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou



ibuprofeno, onde a bioequivalência é garantida apenas pela comparação dos perfis de dissolução (Brasil, 2003).

A dipirona, também conhecida como metamizol, é o derivado pirazolônico de maior destaque, indicada como agente analgésico, antipirético e anti-inflamatório. Foi introduzida na prática clínica em 1922 e continua em uso em muitos países, devido ao seu forte efeito analgésico e custo relativamente baixo (Weinert et al., 2007). Teve seu uso proibido nos EUA e em alguns países da Europa por estar associada a casos de discrasias sanguíneas, como anemia aplásica e agranulocitose (Korolkovas & Burckhalter, 1988; Brasil, 2001).

Exceto pelo medicamento de referência (Novalgina®, Sanofi-Aventis) reconhecido pela Anvisa, os demais produtos farmacêuticos que contém este fármaco, são comercializados como medicamentos similares e genéricos, em diferentes apresentações individuais (comprimidos, xaropes, soluções ou injetáveis) e em associações com outros princípios ativos (Danieli & Leal, 2003). Considerando a importância dos medicamentos contendo dipirona para o mercado farmacêutico brasileiro, foi realizado um estudo para avaliar a qualidade de diferentes marcas de comprimidos de 500 mg de dipirona produzidos no Brasil, e assim determinar se os mesmos apresentam os critérios de qualidade especificados na F. Bras IV e outros compêndios oficiais.

Materiais e métodos

Para a realização deste estudo foram utilizados comprimidos de dipirona sódica 500 mg produzidos por sete laboratórios diferentes e adquiridos em drogarias: o medicamento de referência (R) Novalgina®, do laboratório Sanofi-Aventis, três medicamentos genéricos (G_1 , G_2 , G_3) e três similares (S_1 , S_2 , S_3). Todos os ensaios realizados seguiram as metodologias descritas na F. Bras. IV (1988; 2002), realizando-se os ensaios de: identificação, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de doses, teor e dissolução. O estudo de perfil de dissolução foi elaborado como recomendado pela RE 310/2004 (Brasil, 2004). As soluções volumétricas (SV), reagentes (SR), e indicadoras (SI) foram preparadas seguindo as especificações da F. Bras. IV (1988).

Realizou-se a comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos similares e genéricos, em relação ao medicamento referência, a partir das médias da concentração da dissolução em cada intervalo de tempo. Os resultados foram utilizando os fatores de diferença f_1 e de similaridade f_2 (Brasil, 2004).

Resultados e Discussão

Nas Tabelas 1 e 2 são apresentados os resultados das análises físicas e químicas. O ensaio de peso médio, como os valores encontrados são acima de 250 mg, cada unidade poderia variar até $\pm 5\%$ em relação a média, com tolerância de até dois comprimidos fora desse limite, e nenhum

acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Neste teste apenas a amostra S₂ apresentou um comprimido com peso individual maior que 5% em relação à média, e assim todos os medicamentos foram aprovados. A análise dos comprimidos submetidos à friabilidade e dureza, mostrou no primeiro, pequena perda de massa e todas as amostras apresentaram resistência radial acima de 30 N, em acordo com o recomendado pela F. Bras. IV. O tempo de desintegração das amostras também mostrou estar dentro do preconizado, sendo que todos os comprimidos apresentaram-se completamente desintegrados em menos de 30 minutos. O resumo dos resultados para estes ensaios são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados do ensaio de identificação e dos ensaios físicos.

Ensaio Físico	Amostras						
	R	G ₁	G ₂	G ₃	S ₁	S ₂	S ₃
Identificação*	C.T	C.T	C.T	C.T	C.T	C.T	C.T
Peso Médio (mg±DPR%)	530±0,8	620±0,7	620±1,4	600±2,2	570±0,8	630±2,5	610±1,7
Friabilidade (%)	0,41	0,24	0,41	0,52	0,41	0,18	0,09
Dureza média (N±DPR%)	80±13,5	130±10,7	104±20,5	71±17,2	77±22,3	144±15,1	159±9,0
Tempo de Desintegração (min)	3,98	7,27	6,62	5,6	7,34	4,78	4,64

*C.T: cumpre o teste

Na Tabela 2, estão expostos os resultados obtidos nos ensaios de doseamento e uniformidade de dose, expressos em média ± DPR%. Das sete amostras analisadas, todas apresentaram teor compatível ao requerido pela F. Bras. IV: teor entre 90 – 110% para o ensaio de doseamento, e 85 – 115% para uniformidade das doses unitárias com DPR ≤ 6%.

Tabela 2: Resultados dos ensaios de doseamento.

	Amostras						
	R	G ₁	G ₂	G ₃	S ₁	S ₂	S ₃
Teor (%±DPR %)	98,8±1,46	98,9±0,32	105±1,28	100±2,98	93,7±1,16	102±0,6	99,9±0,98
Uniformidade de dose (% ±DPR%)	98 – 100 ± 0,64	98 – 100 ± 0,63	104 – 106 ± 0,74	95 – 102 ± 2,07	93 – 94 ± 0,78	97 - 107 ± 2,77	97 – 101 ± 1,14

Após a obtenção do perfil de dissolução, podem-se realizar os cálculos de f_1 e f_2 . Neste ensaio, apenas os medicamentos G₃ e S₃ apresentaram f_1 entre 0-15 e f_2 entre 50-100 (Brasil, 2004), podendo ser então aprovados. Os resultados para ambos os fatores são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2) em relação ao medicamento referência (R).

GRUPOS	f_1	f_2
R x G ₁	31	29
R x G ₂	33	28
R x G ₃	12	52

R x S ₁	22	36
R x S ₂	16	39
R x S ₃	12	50

Conclusão

Considerando os resultados obtidos, pode-se concluir que apenas os medicamentos G₃ e S₃ podem ser considerados como de qualidade adequada para poderem considerados equivalentes e intercambiáveis com o medicamento de referência. Este trabalho evidencia a qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil pode se encontrar em uma situação preocupante, fortalecendo a necessidade de uma legislação mais rígida e uma fiscalização mais atuante quanto a qualidade de medicamentos similares e genéricos já comercializados.

Agradecimentos

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/Unioeste), pela bolsa concedida durante a realização deste trabalho.

Referências

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona; Brasília 3 e 4 Julho de 2001.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n° 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, 03 de setembro de 2004.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação RE n.897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 de Junho de 2003.
- Danieli P, Leal MB. Avaliação da segurança da dipirona: Uma revisão. *Rev Bras Farm* 2003; 84(1): 17-20.
- Farmacopéia Brasileira. 4^a ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.I, pt.II – fascículo 1 (1996), fascículo 3 (2002) - Monografia 145.1.
- Korolkovas A, Burckhalter JH. *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara dois, 1988.
- Pugens AM, Donaduzzi CM, Melo EB. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Rev Eletr de Farm* 2008; 5(1): 32-45.
- Weinert PL, Pezza L, Pezza HR. A Simplified Reflectometric Method for the Rapid determination of Dipyron in Pharmaceutical Formulations. *J Braz Chem Soc*. 2007; 18(4): 846-854.