



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

**QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS MAGISTRAIS DE DIPIRONA SÓDICA 500
MG/ML DO MUNICÍPIO DE CASCAVEL-PR COMPARADAS A NOVALGINA®
SOLUÇÃO ORAL 500MG/ML**

Cascavel

2018

**JÉSSICA THAIS BOAROLLI
MAYRA LORENZATTO LOURES**

**QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS MAGISTRAIS DE DIPIRONA SÓDICA 500
MG/ML DO MUNICÍPIO DE CASCAVEL-PR COMPARADAS A NOVALGINA®
SOLUÇÃO ORAL 500MG/ML**

Projeto de Pesquisa apresentado
como requisito parcial para a
conclusão da disciplina de Estágio
de Produção de Medicamentos I,
Curso de Farmácia, Centro
Universitário da Fundação Assis
Gurgacz, FAG. Prof. Orientador:
Giovane Zanin.

**Cascavel
2018**

SUMÁRIO

1. ASSUNTO/TEMA	4
2. JUSTIFICATIVA	4
3. FORMULAÇÃO DO PROBLEMA	6
4. FORMULAÇÃO DA HIPÓTESE	6
5. OBJETIVOS.....	6
5.1. OBJETIVO GERAL.....	6
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
6. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	6
7. ENCAMINHAMENTO METODOLÓGICO.....	9
7.1. Amostras	9
7.2. Doseamento	10
7.3. Avaliação dos dados	10
8. CRONOGRAMA	12
9. ORÇAMENTO.....	12
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13

1. ASSUNTO/TEMA

Analisar se a solução de dipirona sódica 500 mg/ml magistral possui as mesmas concentrações que o medicamento de Novalgina® solução oral 500mg/ml.

2. JUSTIFICATIVA

A dipirona é classificada como um AINE (antiinflamatório não esteroideal) não-opióide, que apresenta propriedades analgésicas, antitérmicas e antiinflamatórias. É comercializada nas formas de comprimido, gotas, supositórios e injetáveis. Considerado um Medicamento Isento de Prescrição (MIP), a dipirona pode ser comercializada, comprada, solicitada, fornecida, dispensada ou doada sem a necessidade de apresentação de prescrição (KISHI et al. 2010).

“É um dos medicamentos analgésicos mais consumidos do mundo, a dipirona, caracteriza-se também como uma das substâncias mais importantes para o controle de dor e febre, graças a sua elevada segurança e eficácia clínica” (NEVES, 2004 apud Brasil, 2001).

No Brasil a dipirona é amplamente utilizada 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.

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, similares e manipulados quando necessário.

Devido á este fácil acesso e ampla aceitabilidade no Brasil, é importante avaliar os padrões da dipirona sódica. A alta gama de indicações deste fármaco contribui para

que existam várias formas comerciais do mesmo. A variabilidade de laboratórios, formas de apresentação e classificação do medicamento (de referência, genérica, similar e manipulada), sugere uma diversidade no padrão de qualidade deste, sendo necessário avaliar tais critérios para evitar possíveis danos à saúde.

Segundo (COSTA e LOPES) 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.

O que deve assegurar que um medicamento não seja liberado para venda e uso sem que a sua qualidade seja comprovada é o controle de qualidade que é parte das Boas Práticas de Fabricação (CFF, 2001). Para isso, a farmacopeia apresenta especificações sobre a qualidade do devido medicamento em suas diversas apresentações. A Farmacopeia Brasileira é o código oficial onde estão descritos os requisitos mínimos de qualidade para a análise de fármacos, insumos, medicamentos, drogas vegetais e produtos para a saúde (BRASIL, 2015).

O doseamento da dipirona é uma análise de controle de qualidade, executada para assegurar que o medicamento esteja em conformidade com a dose especificada do medicamento. Este doseamento pode ser feito por titulação de oxirredução, em que o ponto de equivalência é determinado baseado na mudança gradativa da coloração, em uma faixa de pH, de um composto orgânico. Este é denominado indicador e é adicionado ao meio que se deseja determinar a concentração de um constituinte. A fenolftaleína é um indicador muito utilizado (BACCAN et al., 2001).

A importância deste trabalho foi avaliar a qualidade da dipirona solução oral manipulada comparando-a com uma de referência comercializada em Cascavel, realizando e avaliando alguns ensaios descritos pela farmacopeia brasileira, são eles:

Análise de identificação;

Verificação de ph;

Doseamento.

3. FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

A solução de dipirona sódica magistral possui as mesmas concentrações que o medicamento Novalgina®?

4. FORMULAÇÃO DA HIPÓTESE

Ho: Sim, a solução de dipirona sódica 500 mg/ml possui as mesmas concentrações que o medicamento Novalgina®.

H1: Não, a solução de dipirona sódica 500 mg/ml não possui as mesmas concentrações que o medicamento Novalgina®.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GERAL

Analisar se a solução de dipirona sódica 500 mg/ml magistral possui as mesmas concentrações que o medicamento Novalgina® solução oral 500mg/ml..

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a concentração da solução oral de dipirona magistral 500 mg/ml e de Novalgina®.

6. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A dipirona é um dos analgésicos mais vendidos no Brasil, com inúmeros nomes comerciais e presente em várias associações, com facilidade de administração visto que possui várias formas farmacêuticas, contribuindo desta forma para o abuso desta droga. Além de possuir um custo acessível, a dipirona é citada como um dos

medicamentos mais baratos do mercado. (KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1988; ANVISA 2001).

Trata-se de um pó cristalino branco e inodoro que possui alta solubilidade em água e metanol, pouca solubilidade em etanol e baixíssima solubilidade em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

As soluções caracterizam-se por preparações farmacêuticas líquidas com substâncias químicas dissolvidas em um ou mais solventes miscíveis, classificadas em soluções orais, auriculares, oftálmicas ou tópicas, ou ainda outras formas, dependendo do tipo de extração, solvente, esterilidade, etc. (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR.; 2000).

Os medicamentos em soluções formam um sistema monofásico, homogêneo constituído por dois ou mais componentes, sendo o solvente a fase onde ocorre a dispersão, e o soluto, o que se encontra disperso no solvente, podendo estar na forma molecular ou na forma iônica. (BILLANY, 2005).

Para a preparação das soluções, devem-se considerar os efeitos específicos de cada fármaco presente. Geralmente, nas soluções orais pretende-se que os fármacos resultem em efeitos sistêmicos, sendo absorvidas no trato gastrointestinal e caindo na circulação sanguínea rapidamente. (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR.; 2000).

As formas farmacêuticas líquidas possuem maior susceptibilidade de serem degradadas devido à alta colisão entre as partículas, possuindo então, menor estabilidade física e química quando comparada as demais formulações orais. (GIL, 2010). As soluções, ainda podem apresentar características instáveis do ponto de vista microbiológico necessitando maior adição de conservantes. (BILLANY, 2005).

Vários fatores extrínsecos como a temperatura, hidrólise, oxidação e fotólise, podem acelerar a degradação dos medicamentos. (WELLS, 2005). Especificamente tratando-se da dipirona, as formas farmacêuticas sólidas podem ser oxidadas a 4-formilaminoantipirina, sendo transformada em 4-formilmetilaminoantipirina em

soluções ácidas. Já em soluções neutras, a dipirona alcança o equilíbrio com hidroximetanossulfonato de sódio e 4-metilaminoantipirina, que pode ser oxidado ou hidrolisado levando ao ácido metilrubazônico. Em casos de estocagem prolongada, pode ocorrer a formação de 4-hidroxiantipirina como composto de degradação, sendo esta também observada na degradação de soluções. (DIOGO, 2003)

A escolha de um analgésico baseia-se na sua conveniência, segurança e facilidade de acesso. Neste caso, verifica-se que a dipirona possui excelente ação neste quesito, porém possui segurança duvidosa podendo levar a reações adversas graves. Ainda assim, sabe-se que nenhum fármaco é inócuo de efeitos adversos, sendo necessária a escolha criteriosa de acordo com a morbidade do paciente avaliando se o risco-benefício realmente justifica seu uso. (WANNMACHER, 2010).

A Farmacopéia Brasileira V (2010) define controle de qualidade como um conjunto de medidas que garantam a satisfação das normas de identidade, atividade, teor, pureza e inocuidade dos medicamentos e demais produtos em qualquer etapa da produção.

De acordo com a Revisão Cochrane, citada por Wannmacher (2010), em estudo realizado com 500mg de dipirona em dose única com 15 ensaios, sendo oito controlados por placebo e sete por tratamento ativo, observou-se em 73% de pacientes a redução da dor em pelo menos 50% num período de 4-6 horas quando comparado ao placebo.

Em estudo realizado por Meinner e Bergsten-Mendes (2001), com crianças hospitalizadas, constatou-se que a dipirona estava em 88,3% das prescrições como antipirético em casos de temperatura igual ou superior a 38°C, sendo então o medicamento mais prescrito.

Em odontologia, é um dos analgésicos mais prescritos, graças a sua hidrossolubilidade que possibilita a administração parenteral de grandes doses. (RUELLAS, 2002).

A dipirona é cercada por questões polêmicas a nível mundial, quanto a sua segurança, como citado por Diogo (2003), que destaca a ocorrência de risco de agranulocitose relacionada ao uso da dipirona, implicando em seu recolhimento do mercado em países como EUA desde 1977, incluindo também a Austrália, Canadá, Dinamarca, Noruega, Reino Unido e Suécia.

Mesmo após todas as investigações acerca da dipirona, no Brasil trata-se de um medicamento amplamente comercializado, participando da linha OTC (Over the Counter), ou venda livre, configurando em maio de 2001, 31,8% dos analgésicos mais utilizados. (DIOGO, 2003).

Após estudos realizados sobre a segurança da dipirona, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA concluiu que seu uso é justificável em comparação com outros analgésicos e antipiréticos, pois apresenta eficácia e segurança necessárias para sua comercialização no mercado nacional como isento de prescrição médica. (KNAPPMANN e MELO, 2010).

Desta forma, a qualidade dos medicamentos envolve fatores não somente relacionado às Boas Práticas de Fabricação, mas também em fatores externos que determinam a qualidade do medicamento após o contato com o paciente, ou seja, as condições em que este produto será exposto após sua comercialização, de maneira a preservar a eficácia e segurança pré-determinadas. (KNAPPMANN e MELO, 2010).

7. ENCAMINHAMENTO METODOLÓGICO

7.1. Amostras

Para execução dos ensaios foram adquiridas soluções orais magistrais de dipirona 500 mg/ml. Para comparação foram utilizadas amostras de soluções orais de dipirona, adquirida aleatoriamente, sendo o medicamento Novalgina® na concentração de 500 mg/mL.

7.2. Doseamento

Foram transferidos 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 foram transferidos 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%.

7.3. Avaliação dos dados

Os resultados encontrados foram dispostos em tabelas, nos quais foram calculados a porcentagem e quantidade de dipirona contida nas amostras:

	PORCENTAGEM DE DIPIRONA	QUANTIDADE DE DIPIRONA
NOVALGINA®	59,6%	119,2 mg
MAGISTRAL	58,13%	116,26 mg

CÁLCULOS

Optamos pelo método de fator de correção.

1mL de iodo 0,05M ----- 4,946mg de trióxido de arsênio

X mL de iodo ----- 151,4mg de trióxido de arsênio

X= 30,61mL

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$0,05 \times 30,61 = C_2 \times 38$$

$$C_2 = 0,0402M$$

$$C_t \times F_c = C_r$$

$$0,05 \times F_c = 0,0402$$

$$F_c = 0,804$$

MAGISTRAL

VALOR GASTOxFCxDIPIRONA

8,23x0,804x17,57

116,26mg

200mg de dipirona (equivalente em 10ml)-----100%

116,26mg de dipirona ----- x%

X=58,13%

NOVALGINA®

VALOR GASTOxFCxDIPIRONA

7,73x0,804x17,57

119,20mg

200mg de dipirona (equivalente em 10ml)-----100%

119,20mg de dipirona ----- x%

X=59,6%

A partir da obtenção desses resultados, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, a qual determina que o doseamento de dipirona deve se encontrar entre 95% a 110% para que esteja dentro dos parâmetros legais, concluimos que as amostras utilizadas neste estudo, não estão de acordo com a informação citada.

Isso pode ocorrer devido a má conservação, indevida manipulação das amostras ou até mesmo o incorreto procedimento de doseamento utilizando a iodometria.

8. CRONOGRAMA

Mês/Etapas	Jan. 2009	Fev. 2009	Mar. 2009	Abri. 2009	Mai. 2009	Jun. 2009	Jul. 2009	Ago. 2009	Set. 2009	Out. 2009	Nov. 2009
Levantamento Bibliográfico		X	X	X	X	X	X				
Elaboração do projeto		X	X	X	X						
Apresentação do projeto					X						
Entrega do Projeto						X					
Realização do procedimento da pesquisa								X	X		
Resultado e Discussão										X	
Conclusão										X	
Confecção do artigo								X	X	X	
Defesa do TCC											X

9. ORÇAMENTO

Produtos	Quantidade	Valor \$
Solução de Dipirona Sódica 500 mg/ml	3 frascos de 20 ml	55,86
Solução de Dipirona Manipulada 500/MG/ml	3 frascos de 20 ml	23,74
Peróxido de Hidrogênio	2 ml	2,35
Persulfato de Potássio	2 ml	4,28
pHmetro	1 unidade	1,850,00
Balão Volumétrico 200 ml	1 unidade	79,52
Erlenmeyer 250 ml	1 unidade	24,90
Ácido Acético Glacial	5 ml	5,96
Iodo 0,05 M	70 ml	11,49
Amido de Milho	1 ml	0,75
Bureta	1 unidade	135,00
Becker	1 unidade	19,98
Bacia	1 unidade	8,99
Pipeta Pasteur	2 unidades	0,52

10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil. Farmacopéia Brasileira. Monografia da Dipirona sódica. 5.ed. São Paulo: Ateneu; 2010; 2:914.

Brasil. Farmacopéia Brasileira. Métodos Gerais. 5.ed. São Paulo: Ateneu. 2010;1: 61121.

Ribeiro AF, Volpato NM. Alendronato de sódio: metodologias para análise quantitativa. Quím nova. 2005; 28(5):852.

CAMARGO, C. F. A; DE SÁ, V B; NOGUEIRA, L G. Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade.GO. p. 1-16, 2011. p. 1 16.

CORRÊA, J.C.V.; Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciência Farmacêuticas. 2003.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. RDC 133e 134: Qualidade, Segurança e Eficácia dos Similares. Boletim informativo.. ISSN 15186377. P. 4- 5.Dez/2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/boletim/50_04.pdf> Acessado em: 28 de Agosto de 2011.