



AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE DIPIRONA SIMILAR EM RELAÇÃO AO DE REFERÊNCIA

COMPARATIVE EVALUATION OF SIMILAR DIPYRONE TABLETS QUALITY COMPARED WITH THE REFERENCE ONES

Jaqueline Fermino Farias Coridiola ⁽¹⁾

¹ Farmacêutica da Farmácia Santa Maria de Engenheiro Beltrão

Denise Davanço Pelegrini ⁽²⁾

² Farmacêutica da UPA Zona Sul de Maringá E-mail: denise.pelegrini@gmail.com

RESUMO

A dipirona é um fármaco muito utilizado pela população brasileira em diversas apresentações farmacêuticas. É um analgésico não opioide que apresenta propriedades analgésica e antitérmica e pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). A qualidade do comprimido é resultado do cumprimento de operações que garantem características adequadas para que o medicamento seja eficaz. Este trabalho teve como objetivo realizar o controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona, comparando o medicamento similar ao de referência, a fim de avaliar a qualidade dos produtos e verificar se apresentam equivalência farmacêutica. Para tanto, utilizou-se pesquisa experimental de laboratório por meio de análises físico-químicas. As propriedades físicas e químicas dos medicamentos foram avaliadas por meio dos testes de peso médio, dureza, espessura, diâmetro, friabilidade, desintegração, doseamento e dissolução. O medicamento similar deve possuir o mesmo fármaco, na mesma concentração e mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência. De acordo com os resultados dos testes, os dois medicamentos apresentaram resultados semelhantes, exceto nos testes de doseamento no qual o similar apresentou um teor acima do permitido e no de dissolução o similar apresentou um teor abaixo do permitido. Foi possível observar por meio dos testes físico-químicos que há a necessidade de um maior controle de qualidade na fabricação desses medicamentos e que sejam exigidos os testes de bioequivalência e biodisponibilidade para que comprovem a sua eficácia e segurança.

Palavras-Chave: dipirona; controle de qualidade; comprimido.

ABSTRACT

Dipyrone has been a very popular drug in Brazil which is used in various pharmaceutical preparations. It is a non-opioid analgesic that has analgesic and antipyretic properties and belongs to the class of nonsteroidal anti-inflammatories (NSAIDs). The quality of the tablet is a result of operations to ensure compliance with appropriate characteristics to the tablet checking if the drug is effective. This paper aimed to analyze the physicochemical quality control of dipyrone tablets, comparing the drug with a similar reference, in order to estimate the quality of both products and their pharmaceutical equivalence. The physical and chemical properties of both drugs were evaluated by tests of weight, hardness, thickness, diameter, friability, disintegration, assay and dissolution. The similar medicine must contain the same drug, at the same concentration and dosage form as the reference product. According to results, both drugs showed similar characteristics, except in assay and dissolution tests that similar showed a level above to the number allowed and a level below to the number allowed, in that order. It was possible to see through the physicochemical tests that there is a need for greater quality control in manufacturing of these drugs and tests for bioequivalence and bioavailability should be made to prove its efficacy and safety.

Keywords: dipyrone; quality control; tablet.

INTRODUÇÃO

O ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico, conhecido como dipirona, ou metamizol, é um fármaco muito utilizado pela população brasileira em diversas apresentações farmacêuticas: solução oral, injetável, comprimidos e supositórios. É comercializado principalmente como medicamento isento de prescrição (MIP). Este fármaco é descrito como um pó cristalino, quase branco e inodoro (1), classificado como analgésico não opioide, o qual apresenta propriedades analgésica e antitérmica, pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (2). Este medicamento pode ser indicado para crianças e adultos, sendo a via de administração oral a mais utilizada, pois reúne biodisponibilidade adequada e comodidade de uso (3).

É rapidamente hidrolisado pelo suco gástrico no metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (MAA), que é prontamente absorvido pelo organismo. O mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e pela inibição reversível e irreversível da enzima ciclooxigenase (COX) em suas isoformas conhecidas. Suas ações ocorrem tanto no Sistema Nervoso Central quanto no Sistema Nervoso Periférico, sendo indicadas para dores leves ou moderadas, como por exemplo, dores musculares, reumáticas, cólica renal, dores dentais, cefaleia, dor pós-operatória e de outras origens. Também é indicado para febres causadas por quadros onde a utilização do ácido acetilsalicílico (AAS) não é recomendada (4).

De acordo com o decreto nº. 79.094, de 5 de janeiro de 1997 (5), o controle de qualidade é um conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos e demais produtos para que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade.

O controle de qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) que deve assegurar que um medicamento não seja liberado para a venda e uso até que sua qualidade seja julgada satisfatória (6). As farmacopeias apresentam as bases sobre a qualidade dos medicamentos em suas

diversas apresentações. Infelizmente, no mercado farmacêutico brasileiro há uma grande quantidade de produtos de qualidade duvidosa sendo comercializados. Um estudo apresentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) mostrou que, entre 1999 e 2003, 29% dos medicamentos recolhidos pela agência após denúncias realmente estavam fora das especificações adequadas de qualidade (7).

A qualidade do comprimido é resultado do cumprimento de várias operações que, coordenadas, garantem características adequadas para que o comprimido seja eficaz: características químicas – pureza e teor; microbiológicas; físicas – peso, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução (8).

As características químicas são garantidas a partir de controles que evitem contaminações, garantindo a pureza e a segurança do produto. As variáveis físicas são definidas a partir da formulação do produto e garantem rigidez suficiente para que o comprimido apresente-se íntegro no acondicionamento e nos processos posteriores, portanto que ele tenha resistência física e que o comprimido desagregue e dissolva o princípio ativo no tempo e no local correto para produzir sua ação terapêutica (8).

Os testes destrutivos, como pureza, friabilidade, desintegração e dissolução são testes que provocam alteração na forma do comprimido por desgaste, quebra ou desagregação. Nos testes não destrutivos, como peso, diâmetro e espessura, o comprimido mantém sua forma após o teste (8).

O peso do comprimido garante ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, uma vez que geram menor ou maior dosagem (8).

A dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade (9).

O teste de friabilidade permite avaliar a resistência dos comprimidos ao atrito mecânico, garantindo que se manterão

íntegros durante os processos de acondicionamento, revestimento, envelopamento, emblistagem e transporte (8).

A espessura é relevante, principalmente para o processo de embalagem, onde variações excessivas na altura das formas farmacêuticas sólidas comprometem o desempenho do processo por encavalamento ou obstrução das guias da emblistadeira (8).

O ensaio de dissolução, cujas especificações estão descritas na Farmacopeia Brasileira, determina a porcentagem mínima de princípio ativo que cada produto deve apresentar dissolvido num determinado intervalo de tempo (8). A desintegração determina se um comprimido ou cápsula se desintegra dentro do limite de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa (9).

A intercambialidade entre o medicamento de referência por outro está relacionada à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica e é fiscalizado pela ANVISA (10,11).

De acordo com o Ministério da Saúde os medicamentos similares são aqueles que possuem o mesmo fármaco, na mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica de um medicamento de referência (12).

Porém estes medicamentos não passaram por testes que comprovem igual efeito no mesmo espaço de tempo do que o medicamento de referência, por isso não podem ser considerados como cópias fiéis daqueles medicamentos (12).

Este trabalho tem como objetivo realizar o controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona, comparando o medicamento referência e o similar distribuído na Rede Pública de Saúde, a fim de avaliar a qualidade dos produtos e verificar se apresentam equivalência farmacêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo, foram empregadas duas amostras de dipirona sódica comprimidos de 500 mg do medicamento similar e de referência, que foram obtidas em uma Unidade Básica de Saúde e em uma Farmácia de Dispensação da cidade de Engenheiro Beltrão, Paraná.

Local

As análises foram realizadas nos Laboratórios de Análises Químicas e de Manipulação Farmacêutica da Faculdade Integrado de Campo Mourão - Paraná, e no Laboratório de Controle Físico-Químico do LEPENC da Universidade Estadual de Maringá, Paraná.

Procedimento

Baseando-se nas condições experimentais preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 4^a edição (1988), os experimentos foram realizados em triplicata de duas apresentações de comprimido de dipirona sódica disponíveis no mercado nacional, designados como referência e similar, na concentração de 500 mg.

Inicialmente, as amostras foram analisadas em relação à sua forma, aparência e cor. O peso médio foi obtido a partir do peso individual de vinte comprimidos das amostras de dipirona sódica de referência e similar. Em seguida, os comprimidos foram submetidos ao teste de friabilidade.

O teste de friabilidade foi realizado com vinte comprimidos previamente pesados e submetidos a cem rotações no aparelho friabilômetro. A perda de pó após o teste deve ser inferior a 1,5% (9).

Foram efetuadas as medidas de diâmetro e espessura de dez comprimidos de cada medicamento, utilizando-se paquímetro (13). Posteriormente os dez comprimidos de cada apresentação foram submetidos à ação de um Durômetro que mediu a força necessária para esmagá-lo em Quilograma-força (kgf) (9).

O doseamento foi realizado por titulação utilizando iodo 0,05 M SV como solução titulante e 1 mL de amido como indicador, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (14).

Para a realização do teste de desintegração foram avaliados 6 comprimidos de cada amostra em um desintegrado com água mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira. O limite de tempo para o teste de desintegração de comprimidos é de 30 minutos (13, 9).

O ensaio de tempo de dissolução foi realizado em 6 unidades de cada amostra. Nas condições experimentais preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 4ª edição, utilizando aparato 2 (pá), velocidade de rotação 50 rpm e 500 mL de HCl 0,1 M como meio de dissolução, As amostras coletadas foram quantificadas por meio de espectroscopia no UV a 258 nm para avaliar a quantidade de dipirona dissolvida no meio de dissolução, que deve ser superior a 70%

da quantidade declarada dos comprimidos de dipirona após 45 minutos (9).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação aos parâmetros forma, aparência e cor, tanto o medicamento de referência como o similar de dipirona sódica de 500 mg, apresentaram-se adequados aos padrões exigidos pela Farmacopeia Brasileira 4ª edição. Todos estavam em ótimo estado, com forma circular e ambos eram brancos e isentos de impurezas ou contaminação visível.

A Tabela 1 mostra os resultados dos ensaios de peso-médio, diâmetro e espessura dos comprimidos de dipirona sódica de 500 mg das duas marcas expressos em média, desvio padrão e coeficiente de variação (CV).

Tabela 1. Avaliação do peso médio, diâmetro e espessura dos comprimidos de dipirona sódica de 500 mg

Testes	Comprimido	1°	2°	3°	Desvio Padrão	Coeficiente de variação (%)
Peso Médio (g)	Referência	0,5327	0,5308	0,5324	0,0060	1,13
	Similar	0,5762	0,5794	0,5751	0,0078	1,35
Diâmetro (mm)	Referência	13,05	13,05	13,05	-	-
	Similar	12,20	12,20	12,20	-	-
Espessura (mm)	Referência	3,7	3,7	3,7	-	-
	Similar	4,20	4,20	4,20	-	-

Como pode ser observado na Tabela 1, na determinação do peso médio dos comprimidos, todas as unidades analisadas se encontram dentro dos limites especificados na Farmacopeia Brasileira para os comprimidos de 500 mg, cuja tolerância é de não mais que duas unidades

fora dos limites especificados de 5% de variação do peso dos comprimidos (14).

As medidas de diâmetro e espessura dos comprimidos de dipirona sódica analisados não apresentaram diferenças nos valores entre os comprimidos do mesmo fabricante. A dimensão de espessura dos

comprimidos de dipirona sódica de 500 mg analisados apresentou diferenças entre referência e similar, mas não foram observadas diferenças dos valores dentro do mesmo grupo de comprimidos (13).

Os diâmetros dos comprimidos avaliados foram semelhantes entre si, porém quando comparados os produtos de referência com os similares, verificou-se que o medicamento similar apresentou valores menores devido à diferença do diâmetro do jogo de punções utilizado na produção (13), assim como observado por Wanczinski *et al.* (15) na avaliação do diâmetro e espessura dos comprimidos de AAS 500 mg, cujas medidas foram semelhantes entre si, porém quando comparados aos produtos de

referência, constatou-se haver valores de espessura menores devido à diferença no jogo punção utilizado.

A espessura e o diâmetro são parâmetros relevantes no controle de qualidade de comprimidos, porque refletem a força de compressão e a escolha dos punções, respectivamente. A variabilidade na espessura de comprimidos pode estar relacionada à pressão e à velocidade de compressão (13).

A Figura 1 apresenta os resultados dos ensaios de dureza dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg.

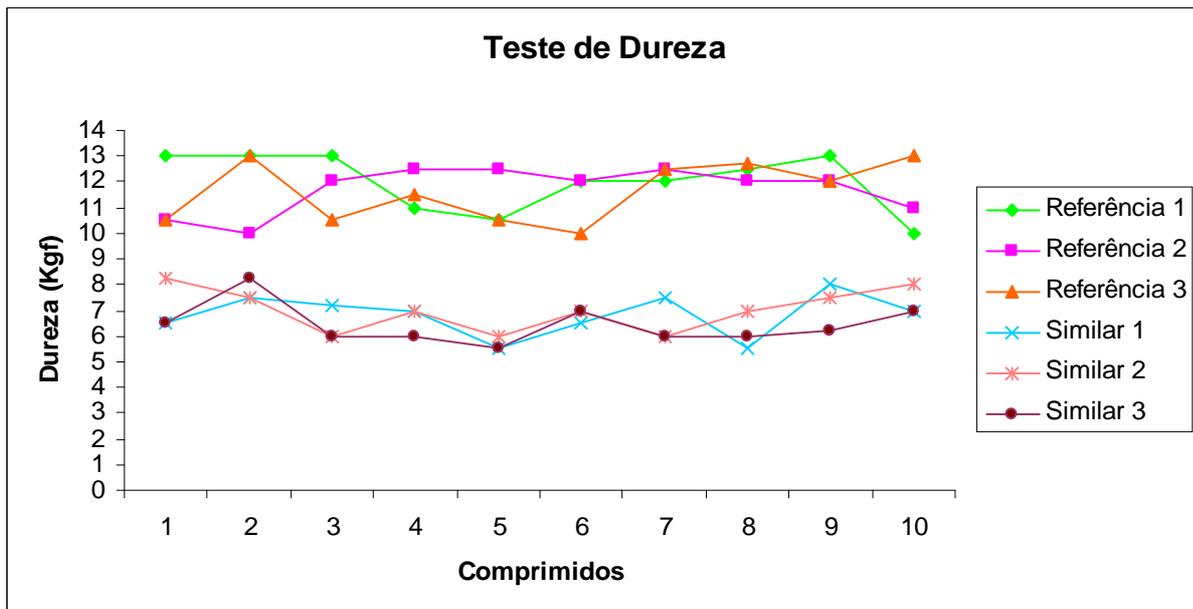


Figura 1. Resultados dos ensaios de dureza dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg.

Foi possível observar nos resultados de dureza apresentados na figura acima que o comprimido de referência é mais resistente que o similar. O comprimido de referência apresentou dureza média de 11,8 Kgf e o similar por sua vez 6,8 Kgf, estando estes resultados de acordo com a Farmacopeia Brasileira, onde os comprimidos devem ter dureza superior a 3 Kgf (9). Resultado

semelhante foi observado por Pugens *et al.* (16) para comprimidos de captopril, que apresentaram dureza superior a 3 Kgf e foram aprovados. Ainda que exista uma diferença de 5 Kgf entre eles, ela não traz consequências relevantes, desde que a desintegração e a dissolução ocorra adequadamente.

O comprimido deve apresentar dureza adequada, evitando assim interferência no tempo de desintegração e no teste de dissolução. A dureza é relevante porque garante a integridade do comprimido, permitindo que ele suporte os choques mecânicos nos processos de revestimento, drageamento, envelopamento, emblistagem, embalagem e transporte (8).

A Tabela 2 apresenta os resultados do teste de friabilidade, do ensaio de desintegração e dissolução dos comprimidos e da determinação do doseamento por titulação dos comprimidos de dipirona sódica de 500 mg.

Tabela 2. Determinação da friabilidade, desintegração, dissolução e do doseamento dos comprimidos de dipirona sódica de 500 mg

Testes	Comprimido	Especificação	Média	Resultado
Friabilidade	Referência	< 1,5%	0,4061%	Aprovado
	Similar	< 1,5%	0,2259%	Aprovado
Desintegração	Referência	< 30 minutos	04'22"	Aprovado
	Similar	< 30 minutos	04'04"	Aprovado
Dissolução	Referência	≥ 70%	71,10%	Aprovado
	Similar	≥ 70%	53,82%	Reprovado
Doseamento	Referência	95 a 105%	101,20%	Aprovado
	Similar	95 a 105%	110,81%	Reprovado

Como é possível observar na Tabela 2, todas as amostras analisadas apresentaram-se dentro dos limites aceitáveis, com perda inferior a 1,5 % do seu peso inicial, como estabelecido na Farmacopeia Brasileira 4^a edição (9). O ensaio de friabilidade avalia a resistência ao atrito para suportar as forças às quais o comprimido fica exposto durante seu manuseio desde a produção até a administração. Um comprimido friável tende a apresentar erosão mecânica durante seu manuseio. Durante sua fabricação, os comprimidos são expostos a situações de estresse por colisões ou por fricção de deslizamento entre si ou com outras superfícies sólidas, as quais podem resultar na retirada de pequenos fragmentos e partículas da superfície dos comprimidos. Desse modo, uma propriedade fundamental de um comprimido é a sua capacidade de resistir ao atrito, assegurando que a quantidade correta do fármaco será administrada e que a aparência do

comprimido não sofrerá alterações durante seu manuseio (17).

Considerando-se que a absorção ocorre só após a solubilização do fármaco, o processo de desintegração da forma farmacêutica sólida é etapa determinante para a biodisponibilidade (18). O limite de tempo estabelecido para que comprimidos não revestidos desintegram-se é de 30 minutos (9). Todas as amostras analisadas se desintegraram dentro do limite de tempo estabelecido (Tabela 2).

Kohler *et al.* (19) também encontraram resultados satisfatórios para os comprimidos de dipirona sódica de 500 mg nos ensaios de peso médio, friabilidade e desintegração. Esta comprovação da qualidade possibilita assegurar que o produto farmacêutico produzido pode ser utilizado com segurança pela população.

Segundo a Farmacopeia Brasileira IV (9) pelo menos 70% da dipirona deve estar dissolvida no meio de dissolução no período de 45 minutos. Como se pode observar na Tabela 2, as amostras de referência apresentaram dissolução superior a 70%, mas as amostras de similar apresentaram resultado inferior ao especificado. Essa não-conformidade também foi constatada por Reis, Campos e Pianetti (13) em seu Estudo de dissolução *in vitro* de comprimidos de carbonato de cálcio. Segundo os autores, das quatro formulações de comprimidos estudadas, três apresentaram dissolução abaixo do limite especificado e por isso, sugeriram a correção da formulação.

A determinação da dissolução consiste no tempo em que o fármaco leva para se dissolver nos líquidos do local da absorção (20). Este ensaio é relevante para avaliar a qualidade de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que possa ser absorvido (17). A presença dos diversos adjuvantes farmacotécnicos utilizados na fabricação dos comprimidos, e os processos de produção que envolvem várias etapas pode afetar a dissolução do fármaco, comprometendo a sua absorção e, conseqüentemente, o efeito terapêutico (21). Sendo assim, torna-se evidente a relevância da realização deste ensaio e a aprovação do comprimido no teste para garantir a qualidade do produto e a eficácia do mesmo.

A empresa busca reproduzir um produto como mesmo perfil de dissolução do medicamento referência, adotando modelos matemáticos para comprovar a semelhança entre os perfis (19). Em um estudo que incluiu a avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de dipirona, Kohler *et al.* também constataram que embora os produtos estivessem em conformidade em relação aos ensaios farmacopeicos, os medicamentos similares e genéricos de dipirona demonstraram perfis de solubilidade *in vitro* estatisticamente diferentes do medicamento de referência, não podendo portanto serem considerados equivalentes farmacêuticos (19). Seria prudente a indústria investigar se há algum problema com a solubilidade da matéria-prima ou na combinação e quantidades dos excipientes

na fórmula, o que poderia estar interferindo na dissolução dos comprimidos.

Os resultados do doseamento mostraram que os comprimidos de dipirona sódica referência estão de acordo com o exigido pela Farmacopeia Brasileira, de 95 a 105% (14). No entanto, a amostra do medicamento similar apresentou resultados de doseamento não-satisfatórios por apresentar concentração acima do especificado para que o medicamento ofereça eficácia e segurança ao usuário. Uma justificativa plausível para o resultado acima das especificações é o tipo de excipientes na formulação, pois poderiam estar prejudicando o processo de doseamento, o qual se baseia em reações de óxido-redução (22, 7). No entanto, resultado semelhante também foi observado por Lanna *et al.* na comparação entre comprimidos de dipirona, onde os medicamentos genérico e similar apresentaram teor de princípio ativo superior ao limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, que se mostraram não serem equivalentes ao medicamento de referência (23).

O comprimido similar poderá provocar efeitos indesejáveis, pois apresenta quantidade excessiva do fármaco, podendo causar reações adversas mais graves. Nesse caso, ele não deveria ser dispensado aos pacientes, pois não há garantia de sua segurança, como observado por Linsbinski, Muis e Machado (24) para os comprimidos de captopril.

Segundo Linsbinski, Muis e Machado (24), a administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada na fórmula, pode representar um sério risco de intoxicação para o paciente. Como observado por Bianchin *et al.* (25), a quantidade de princípio ativo abaixo ou acima da concentração declarada pelo fabricante na embalagem pode representar grande risco à saúde do paciente, devido à possibilidade de intoxicação. Além disso, para um comprimido ser submetido ao estudo de bioequivalência, a diferença de teor entre o medicamento teste e o de referência, deve ser de, no máximo, 5,0%, segundo a ANVISA (26).

A utilização de medicamentos de qualidade inferior pode representar danos para a saúde da população e consiste em um problema real para os farmacêuticos que os comercializam. Os resultados obtidos comprovam a necessidade de um maior controle de qualidade na fabricação desses medicamentos (23).

A indústria deveria investigar melhor esse medicamento para descobrir se esses problemas encontrados foram só desse lote testado ou se outros também apresentam falta de qualidade para que as medidas corretivas sejam executadas adequadamente, de acordo com a legislação vigente e orientações da ANVISA.

CONCLUSÃO

Foi possível observar por meio da comparação dos resultados dos testes físico-

REFERÊNCIAS

(1) CAETANO, N. **Guia de Remédios 2005**. 7ª ed. São Paulo: Escala, 2005.

(2) MURARO, S.K.; GATTO, B.E.O.; PASSO, I. de Paula. Avaliação do efeito da dipirona associada ao ceterolaco comparado ao ceterolaco em pós-operatóriode colecistectomia videolaparoscópica. *Einstein*, São Paulo, v. 7, n. 2, p.190-193, 2009.

(3) FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. Analgésicos não opióides; **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica**. 3ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, p 228-230.

(4) GRAHAM, G.G; SCOTT K.F. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. **Inflammopharmacology**. 2003; p. 401-413.

químicos dos medicamentos referência e similar que ambos apresentaram resultados semelhantes, exceto no teste de doseamento e na dissolução. Nesses dois testes verificou-se que existem divergências na qualidade dos comprimidos analisados.

A utilização de medicamentos similares de qualidade inferior pode apresentar danos para a saúde da população e consiste em um problema real para os farmacêuticos que os comercializam. Os resultados obtidos nesta pesquisa comprovam a necessidade de um maior controle da qualidade na fabricação desses medicamentos e a obrigação da realização dos testes de bioequivalência e biodisponibilidade para que comprovem a sua eficácia e segurança. Sendo assim, os resultados encontrados demonstram que deve ser aplicada uma maior atenção à qualidade dos medicamentos similares e que deve ser melhorada a fiscalização sobre os medicamentos isentos de prescrição, como a dipirona, para que não provoquem prejuízos à saúde do paciente.

(5) BRASIL, Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. **Presidência da República**, DF, artigo 1º, 22, 23, janeiro, 1977. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php> ≥. Acesso em: 05 set. 2009.

(6) BRASIL, Conselho Federal de Farmácia,. Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 27 abr. 2001.

(7) MELLO, E.B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de

Cascavel – PR. **Ciência e saúde coletiva para sociedade**. Paraná, 2007. Disponível em:

http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=1545.

Acesso em: 04 set. 2009.

(8) MOISÉS, R.P. Tecnologia de produção de comprimidos. **Fármacos & Medicamentos**. São Paulo, v. 7, n. 38, p. 38-46, jan./fev. 2006.

(9) FARMACOPEIA BRASILEIRA 4ª ed. (FB IV). São Paulo: **Atheneu**, pt. I, 1988.

(10) SHARGEL, L.; YU, A.B.C – **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 4ª. Ed. Stamford: Appleton & Lange, p. 768, 1999.

(11) FERNANDES, C. **Estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de lamivudina 150 mg**. (Dissertação de mestrado. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais), Belo Horizonte, 2001. p. 203.

(12) MINISTÉRIO DA SAÚDE 2003. **Definição de Medicamentos Similares**. Disponível em

(13) http://portalweb01.saude.gov.br/saud/e/visualizar_texto.cfm?idtxt=14480. Acesso em: 06 set. 2009.

(14) REIS, A.M.; CAMPOS, L.M.; PIANETTI, G.A. Estudo de dissolução in vitro de comprimidos de carbonato de cálcio. **Infarma**, v.16, nº 1-2, p. 58-63, jan./fev. 2004.

(15) FARMACOPEIA BRASILEIRA: 4. ed. São Paulo: **Atheneu**, pt. II, fasc. 3, p. 145.1, 2001.

(16) WANCZINSKI, B.J. et al. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na

compressão direta. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 649-655, 2002.

(17) PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M.; MELO, E.B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5 n. 1, p. 32-45, 2008.

(18) AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª. ed. São Paulo: **Artmed.**; 2006.

(19) SERRA, C.H.R. **Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência**. (Dissertação de Doutorado - Faculdade Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo), São Paulo; 1982. 98p.

(20) KÖHLER, L. F. et al. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 4, p. 309-315, 2009.

(21) ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JUNIOR, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, p. 568, 2000.

(22) STORPIRTIS, S.; MARCOLANGO, R.; GASPARATTO, S.F.; VILANOVA, M.C. A Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, 2004.

(23) LUIZA, V.L.; CASTRO, C.G.S.O.; NUNES, J.M. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade – custo, **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de

Janeiro, v. 15, n. 4, p. 769-776, 1999.

(24) LANNA, E.G. et al. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar, **Revista Científica da FAMINAS**, Belo Horizonte, v. 9, n. 3 (set./dez.), p. 11-22, 2013.

(25) LINSBINSKI, L.M.; MUSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008.

(26) BIANCHIN, M. D.; BLATT, C. R.; SOARES, A. S. Avaliação da qualidade de

comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, 2010.

(27) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 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, DF, 03 set. 2004.

Enviado: 15/12/2011
Revisado: 06/08/2015
Aceito: 28/08/2015