

Dipirona em Filme Oral Dispersível

Cristiane xavier, Fabiana Vidaletti, Rodrigo dos Santos Nascimento, Antônio Cesar Teixeira de Toledo, Andrea Peterson Zomignani, Claudemar José Trevizam, Beatriz Helena Pizarro de Lorenzo, Cristiane Ronchi de Oliveira, Danielle Skubs, Érika Simone Lopes, Erivelto Luis Chacon, Helena Maria Cecilia Navarrete, Juçara Noeli da Silva, Natalia Castanha da Silva, Thais Battibugli, Tania Mara dos Santos, Humberto Moreira Spindola*

Curso de Farmácia, Centro Universitário Padre Anchieta, Jundiaí-SP, Brasil.

*Autor para correspondência: Mariana Cecchetto Figueiredo, e-mail: mariana.figueiredo@anchieta.br

“Todos os autores deste artigo declaram que não há conflitos de interesses”

Resumo

A dipirona sódica é um analgésico e antitérmico, com ação a nível central e periférico de forma simultâneas, com propriedades antiespasmódicas e anti-inflamatória, com absorção gastrointestinal, baseada na fórmula mais comercializada. É um medicamento isento de prescrição (MIP), a dipirona é indicada nos casos de algias por infecções reumáticas, cefaleias ou odontalgias, dores ulteriores e intervenções cirúrgicas, também é indicada para febre quando outras medicações antifebris não são recomendadas. São encontradas diferentes formas farmacêuticas como comprimidos, xaropes, soluções orais e preparações antipiréticas parental. Por se tratar de um MIP a dipirona é um dos medicamentos mais procurados e indicados em drogarias quando o assunto é o alívio de febre e dores de cabeça. O objetivo desse trabalho foi trazer uma nova apresentação como filme oral dispersível, facilitando o processo de adesão aos tratamentos e para que pessoas que tenha dificuldade em ingerir comprimidos ou que por algum motivo prefiram não fazer o uso em gotas possam fazer uso desse medicamento. O desenvolvimento atendeu os principais fatores que afetam a elaboração de uma fórmula (testes organolépticos, pH, desintegração e estudo de estabilidade) garantindo a qualidade do processo e diagnósticos preliminares durante o processo de pesquisa e desenvolvimento. Conclui-se que a fórmula estudada possui melhor adesão ao público devido a proposta de uma nova forma farmacêutica, mantendo estabilidade perante os testes de qualidade farmacopeicos.

Palavras-chave: Filme oroldispersível, dipirona, analgesia.

Abstract

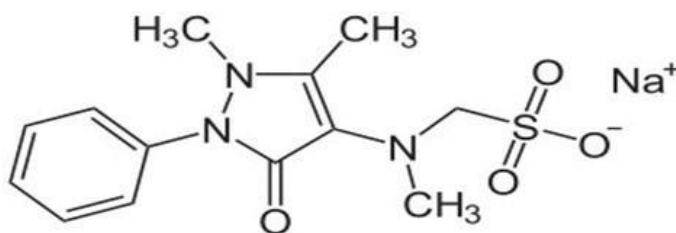
Sodium dipyrone is an analgesic and antipyretic, with simultaneous central and peripheral action, with antispasmodic and anti-inflammatory properties, with gastrointestinal absorption, based on the most commercialized formula. It is an over-the-counter medicine (MIP), dipyrone is indicated in cases of pain due to rheumatic infections, headaches or toothache, subsequent pain and surgical interventions, it is also indicated for fever when other anti-febrile medications are not recommended. Different pharmaceutical forms are found, such as tablets, syrups, oral solutions and parental antipyretic preparations. Because it is a MIP, dipyrone is one of the most sought after and recommended medications in drugstores when it comes to relieving fever and headaches. The objective of this work was to bring a new presentation as a dispersible oral film, facilitating the process of adherence to treatments and so that people who have difficulty taking tablets or who for some reason prefer not to use drops can use this medicine. The development took into account the main factors that affect the elaboration of a formula (organoleptic tests, pH, disintegration and stability study) guaranteeing the quality of the process and preliminary diagnoses during the research and development process. It is concluded that the studied formula has better public adherence due to the proposal of a new pharmaceutical form, maintaining stability in the face of pharmacopoeial quality tests.

Keywords: Orodispersible film, dipyrone, analgesia

Introdução

A dipirona sódica é um analgésico e antitérmico, com ação a nível central e periférico de forma simultâneas, com propriedades antiespasmódicas e anti-inflamatória sua absorção gastrintestinal e uniforme, quase completa é rápida. A biotransformação é hepática e a excreção via renal. O tempo de duração de seus efeitos pode variar entre 4 e 6 horas. 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 1 e 2.¹

Imagem 1: Estrutura química da dipirona. Fonte: Autor



As pirazolona é um composto heterocíclico pentagonal (imagem 1) que promove efeito analgésico, por ser pouco solúvel a pirazolona se tornou um protótipo da dipirona, que surgiu justamente da pesquisa por um ativo mais solúvel, o sal sódico antipirininil-metilaminometano-sulfônico na Alemanha. Em 1921 por apresentar maior tolerância e ação farmacológica, a dipirona foi introduzida comercialmente, mas somente foi utilizada no Brasil em 1922 com o nome referência de Novalgina®, hoje este fármaco é encontrado principalmente como um pó cristalino, quase branco e inodoro. É solúvel em água e em metanol, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio.²

Comercializada como um medicamento isento de prescrição (MIP), a dipirona é indicada nos casos de algias por infecções reumáticas, cefaleias ou odontalgias, dores ulteriores e intervenções cirúrgicas, espasmos gastrintestinais, também é indicada para febre quando outras medicações antifebris não são recomendadas. Podendo ser utilizadas em diferentes formas farmacêuticas como comprimidos, xaropes, soluções orais e preparações antipiréticas parental que são necessárias em casos mais graves quando outros fármacos menos tóxicos não foram eficazes, alguns exemplos do uso são doenças neoplásicas (doença de HODGKIN) ou em convulsões febris em crianças.³

Os medicamentos que estão no mercado que contêm em sua formulação a dipirona são, Novalgina® comercializada em comprimidos, gotas, xarope, supositórios e comprimidos efervescentes, Dorflex UNO® nas formas de comprimidos e comprimidos efervescentes, Lisador Dip® em comprimidos e gotas, Dipimed em gotas, Dorfebril comprimidos e gotas, também se é possível encontrar a dipirona vendida como medicamentos genéricos com diferentes formas farmacêuticas. Podendo causar reações adversas, na maioria dos países desenvolvidos a dipirona não é comercializada, como por exemplo nos Estados Unidos que foi proibida em 1977.⁴

Um dos motivos para essa proibição seria a possibilidade de desenvolver a agranulocitose, uma situação na qual há uma queda abrupta no número dos granulócitos

(neutrófilos, basófilos e eosinófilos), em um estudo epidemiológico a the international agranulocytosis and aplastic anemia study (IAAAS), avaliou o risco de agranulocitose causada pelo uso de fármacos em especial a dipirona, os resultados indicaram uma taxa de incidência de agranulocitose de 6,2 por milhão de habitantes, por ano nas regiões estudadas. Embora a agranulocitose induzida pela dipirona seja temporária e reversível, é uma doença potencialmente fatal pois pode tornar o paciente completamente impotente contra infecções.⁵

As cefaleias que comumente é chamada de maneira popular de dor de cabeça, pode ser episódica ou contínua, envolvendo ou não estruturas orgânicas na etiologia da dor, podemos dividir de uma forma geral as cefaleias em dois grupos, as cefaleias primarias que as dores de cabeça ocorrem sem alcançar o substrato orgânico e a cefaleia secundarias que estão diretamente ligadas com doenças primarias de origens diferentes. Iremos focar nas cefaleias primarias por serem as de maiores recorrências, mas ao mesmo tempo as que as pessoas menos procuram auxílio médico, mas sim fármacos que as auxiliam em um alívio rápido. Dentre as cefaleias primarias as que ocorrem com mais frequência são as cefaleias tensionais seguidas das cefaleias migrêneas e as causadas por doenças infecciosas sistêmicas agudas como por exemplo a gripe, estudos comprovam que menos de 1% dos casos a cefaleia está associada a doenças intracranianas graves como tumores ou infecções cerebrais.⁶

Entre os estudantes a cefaleias são uma queixa mais recorrentes, elas estão diretamente relacionadas à dificuldade de aprendizado, fracasso educacional absenteísmo escolar, em média de 2,8 dias/ano, maior vulnerabilidade a comorbidades e prejuízo na qualidade de vida. Na maioria dos casos de cefaleias primárias as pessoas tendem a procurar um alívio da dor e dificilmente procuram unidades hospitalares para investigar a fundo a causa da dor, e acabam se automedicando a substância mais utilizada e procuradas são medicamentos que levam a dipirona em sua composição.⁷

Hoje por se tratar de um *mip's* a dipirona é um dos medicamentos mais procurados e indicados em drogarias quando o assunto é o alívio de febre e dores de cabeça, o objetivo desse trabalho não é modificar ou mudar as indicações e utilizações da dipirona, mas sim incluir a ele uma nova apresentação como filme oral dispersível, facilitando o processo de adesão aos tratamentos e para que pessoas que tenha dificuldade em ingerir comprimidos ou que por algum motivo preferem não fazer o uso em gotas possam fazer uso desse medicamento.

Método

Para preparar os filmes foram testadas duas formulações distintas, a primeira formulação foi preparada com a utilização dos componentes da tabela 1, com o auxílio dos seguintes materiais. Laminador, placa de vidro, estufa, guilhotina, balança analítica, aquecedor a ar, vidro de relógio, gral de vidro e pestilo, papel manteiga, proveta graduada Becker, pão duro e espátula. O preparo da formulação foi feito em 8 etapas:

1. com o auxílio de vidro relógio pesar separadamente a Goma xantana, goma carragena, pullulan, sorbato de potássio, benzoato de sódio, acesulfame K, sucralose, manitol e lecitina de soja. adicionar no gral de vidro realizar uma primeira mistura com ajuda do pestilo e depois dispersar em água destilada, homogeneizar e em seguida para completar a dispersão deixar em repouso;
2. novamente com auxílio de vidro relógio pesar separadamente o polissobarto 80, a dipirona, polietilenoglicol 400, propilenoglicol. Adicionar em gral de vidro e homogeneizar com auxílio de pestilo, deixar descansar para que ocorra a completa dispersão;
3. após a fase 1 e 2 já se dispersar por completo verter a fase 1 na 2 em um Becker e em seguida homogeneizar;
4. acrescentar o flavorizante de limão;
5. dispersar a mistura na placa de vidro e com auxílio do laminador distribuir uniformemente;
6. secar em estufa com circulação de ar a 30°C por 8 horas;
7. após a secagem cortar a película com a guilhotina;
8. acondicionar a película em embalagem apropriada e separadas por papel manteiga.

Tabela 1: Componentes da formulação 1.

Componente	função	Porcentagem
Goma xantana	Estabilizante	0,06%
Goma carragena	Emulsificante	0,40%

Sorbato de potássio	Conservante	0,03%
Benzoato de sódio	Conservante	0,15%
Acesulfame k	Edulcorante	0,5%
Sucralose	Edulcorante	0,3%
Lecitina de soja	Solubilizante	0,5%
Manitol	Aglutinante	0,1%
Polissorbato 80	Estabilizante	1,0%
Propilenoglicol	emoliente	1,5%
Pullulan	Tensoativo	19%
Poli(etil)enoglicol 400	Polímero	1,0%
água purificada	solubilizar	qs
Flavorizante de limão	flavorizante	0,5%
Dipirona	Analgésico/antitérmico	50 mg

Resultados e discussão

Após a tentativa da preparação da primeira formulação, não houve sucesso na formação do filme, por não estar disponível o laminador e a placa de vidro foram realizados adaptações, ao invés da placa e vidro foi utilizado uma placa de vidro a formulação foi adicionada a placa com auxílio de uma seringa e com a própria seringa foi espalhada na placa de forma uniforme, após a secagem em estufa a formulação perdeu volume e não ocorreu a formação do filme. Por tanto partimos para tentativa de realizar o filme com a segunda formulação, para a segunda formulação utilizou-se os componentes da tabela 2, com o auxílio dos seguintes materiais. Seringa, baqueta de vidro, Becker de 50 e 250 ml, vidro relógio, forma para filmes, balança analítica, proveta graduada. A preparação é separada em 3 etapas:

1. Na primeira etapa é necessário preparar a solução de PVA a 3%, para isso com o auxílio do vidro relógio pesar 63 gramas de PVA e transferir para o Becker de 250ml, em seguida adicionar 97 ml de água destilada, homogeneizar até completa dissolução do PVA, a solução deve ser aquecida até 90° sempre com agitação média e constante por pelo menos 30 minutos, esperar que a Solução de PVA esfrie;
2. Na segunda etapa pesar com o auxílio do vidro relógio a Dipirona, o sorbitol e o metilparabeno, acrescentar em um Becker de 50 ml e homogeneizar os pós. Após o resfriamento completo acrescentar à solução de PVA no Becker de 50 ml e realizar a homogeneização junto aos pós, logo após a homogeneização acrescentar o corante verde e o flavorizante de menta e novamente homogeneizar para completa dissolução;
3. Na terceira e última etapa, fazer a higienização das formas para filme, e com a seringa de 0,5ml realizar a extrusão da formulação nas formas, é necessário realizar a extrusão

lentamente para que não forme bolhas no filme, por fim depois da extrusão os filmes deverão secar naturalmente por no mínimo 3 dias dependendo das condições do tempo.

Tabela 2: Componentes da formulação 2.

Componente	função	Porcentagem
Solução de PVA	Polímero	3%
Sorbitol	Edulcorante	0,1%
Metilparabeno	Conservante	0,1%
Água destilada	Solubilizante	97%
Corante verde	Corante	qs
Óleo essencial menta	Flavorizante	qs
Dipirona sódica	Analgésico/antitérmico	50mg

Após a realização da segunda formulação, concluiu-se que ela é a melhor formulação, uma vez que foi obtido filme com odor agradável e desintegração rápida na mucosa oral.

Para avaliação da estabilidade dos filmes se faz necessário a realização de testes como de PH para se avaliar a administração e uma possível mudança na farmacocinética do filme, o teste de PH foi realizado com potenciômetro realizando 3 leituras.

Teste de odor avaliando as características do tipo de flavorizantes escolhido dessa forma é possível decidir se o flavorizante escolhido é o mais adequado para a formulação, o teste de odor foi realizado colocando a amostra em uma placa de petri, para classificação foi utilizado os critérios, normal sem alteração de odor representado pela sigla N, levemente modificado representado por LM, modificado representado por M e muito modificado representado por MM.

Teste de aspecto, no teste de aparência é observado as características do filme, sua elasticidade, se a cor está uniforme e se ocorreu o aparecimento de bolhas ou buracos no filme.

Teste de desintegração é realizado para saber se o filme está realizando de maneira correta sua desintegração, a técnica para avaliar a desintegração dos filmes foi realizada em saliva artificial com Ph de 6,8, que foi despejada em uma placa de petri e logo depois foi colocado sobre ela o filme e observado tempo em que ele levou para iniciar o processo de desintegração e o tempo para se desintegrar por inteiro. Os resultados obtidos foram de 1 minuto para o início da desintegração e de 2 minutos para desintegração total.

Os testes de estabilidade foram realizados em 4 tempos, tempo 1 que foi realizado assim que o filme secou por completo, tempo 2 após 7 dias da secagem, tempo 3 após 15

dias da secagem e tempo 4 com 30 dias após a secagem. Para realização dos testes os filmes foram mantidos em estufa com circulação de ar a 60°C, assim como em refrigeração a 3°C. a cada tempo os filmes foram avaliados em PH, odor, aspecto e peso médio.

Resultados do tempo 1:

- ✓ Aspecto - cor verde água uniforme, elasticidade média;
- ✓ PH - 7,6;
- ✓ Odor - N;
- ✓ Peso médio 70 mg.

Resultados do tempo 2 7 dias após a secagem

Estufa a 60°C

- ✓ Aspecto - cor verde água uniforme, elasticidade média;
- ✓ PH - 7,6;
- ✓ Odor - LM;
- ✓ Peso médio 69 mg.

Refrigerado a 3°C

- ✓ Aspecto - cor verde água uniforme, perda da elasticidade;
- ✓ PH - 7,6;
- ✓ Odor - N;
- ✓ Peso médio 68 mg.

Entre o tempo 1 e 2 não ocorreu mudanças com grande expressão, podendo ser observado que ocorreu a perda de elasticidade do filme quando refrigerado.

Resultados tempo 3 15 dias após a secagem

Estufa a 60°C

- ✓ Aspecto - cor verde água uniforme, enrijecimento do filme (aspecto plástico);
- ✓ PH - 7,7;
- ✓ Odor - MM;



Imagem2 teste tempo 2. calor



Imagem 3 teste tempo 2. frio



Imagem 4 teste tempo 3. calor

- ✓ Peso médio 65 mg.

Refrigeração a 3°C

- ✓ Aspecto - cor verde água uniforme, enrijecimento do filme;
- ✓ PH - 7,6;
- ✓ Odor – LM;
- ✓ Peso médio 65 mg.



Imagem 5 teste tempo 3. frio

É possível observar que no tempo, ao mesmo tempo em que o filme perdeu toda a sua elasticidade também foi perdido parte do seu peso.

Resultados tempo 4 30 dias após a secagem

Estufa a 60°C

- ✓ Aspecto - cor alteração média, enrijecimento do filme (aspecto plástico);
- ✓ PH – 8,10;
- ✓ Odor – MM;
- ✓ Peso médio 61 mg.

Refrigeração a 3°C

- ✓ Aspecto - cor verde água uniforme, enrijecimento do filme;
- ✓ PH – 8,30;
- ✓ Odor – MM;
- ✓ Peso médio 62 mg.



Imagem 6 teste tempo 4. calor

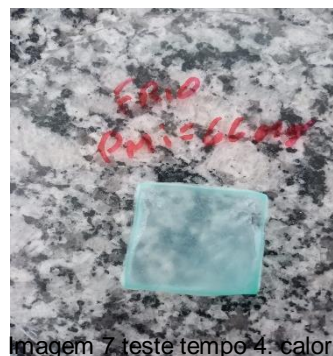


Imagem 7 teste tempo 4. calor

Conclusão

Em meio a inúmeras possibilidades, foi desenvolvido um filme oro dispersível, também conhecido como *strip oral*, pois essa forma farmacêutica possibilita maior praticidade de administração, uma vez que seu uso dispensa a necessidade da administração ser feita com água, quando comparada com as demais vias presentes no mercado como comprimidos, gotas e fórmulas efervescentes.

A vantagem do filme em relação as demais apresentações farmacêuticas é a adesão por pessoas com dificuldade de deglutição já que por se tratar de um filme mucoadesivo,

que se desintegra em contato com a mucosa oral, não se faz necessário ser deglutido, podendo também ter os efeitos farmacológicos da dipirona mais rápido. O benefício dessa formulação é em relação a mucosa oral que é altamente vascularizada, e leva o princípio ativo diretamente para corrente sanguínea, evitando assim a necessidade da absorção gastrointestinal.

Conclui-se que após a realização da produção do filme oro dispersível de dipirona foi possível obter uma apresentação farmacêutica inovadora, que além de levar praticidade na sua administração, irá auxiliar na adesão ao tratamento em pessoas com dificuldades na deglutição, sobretudo para conclusão desse estudo ainda se faz necessário a criação de uma metodologia adequada para avaliação do teor, para que assim seja possível mensurar e quantificar prazo validade de cada filme.

Referências

1. Brogden RN. Pyrazolone Derivatives- Drugs 32, (suppl. 4):60-70 (1), 1986.
2. Joseph M. Dipyrone - The dynamic non-narcotic analgesic. The Journal of Abdominal Surgery, 1959;1:57-60.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. ABIFARMA, Disponível em : <http://www.abifarma.com.br>.(3)
4. Silva P.Farmacologia Integrada. 5a Edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. p. 393-394.(4), 1998.
5. Bonfim JRA. Temas em discussão: Dipirona. Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamento. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br>.(5)
6. Molkenteller CH. Results of clinical trials with dipyrone (metamizol) in acute postoperative pain and colicky pain – Forum Therapeuticum “75 years of Novalgin” . Klinische Pharmakologie. Akt. 7(1):33-37.(6), 1996.
7. THE INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY. IAAAS. Risks of agranulocytosis and aplástic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA, 1986;256(13):1749-1757.
8. Sanvito WL, Monzillo PH. Cefaléias primárias: aspectos clínicos e terapêuticos. Medicina, 1997;30:437-448.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica. v.II, n. 28. Brasília: Ministério da Saúde, 2013(9)

10. Braga PCV, et al. Ocorrência e prejuízos da cefaleia em estudantes universitárias de enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2012;46:138-44.