

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

JOSÉ AILTON BEZERRA JÚNIOR

**CONTROLE DE QUALIDADE DE DIPIRONA SOLUÇÃO
ORAL COMERCIALIZADA NA CIDADE DE CUITÉ-PB:
avaliação físico-química entre medicamentos de referência
genérico e similares**

Cuité/PB

2013

JOSÉ AILTON BEZERRA JÚNIOR

**CONTROLE DE QUALIDADE DE DIPIRONA SOLUÇÃO ORAL
COMERCIALIZADA NA CIDADE DE CUITÉ-PB: avaliação físico-química entre
medicamentos de referência genérico e similares**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, Campus Cuité, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof.(a) Dr. Júlia Beatriz P. Souza

Cuité/PB

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

B574c Bezerra Júnior, José Ailton.

Controle de qualidade de dipirona solução oral comercializada na cidade de Cuité: avaliação físico-química entre medicamentos de referência, genérico e similares. / José Ailton Bezerra Júnior. – Cuité: CES, 2013.

36 fl.

**Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) –
Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2013.**

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Medicamentos. 2. Dipirona sódica. 3. Controle de qualidade –
dipinora sódica. I. Título.

CDU 615.4

JOSÉ AILTON BEZERRA JÚNIOR

**CONTROLE DE QUALIDADE DE DIPIRONA GOTAS COMERCIALIZADO NA
CIDADE DE CUITÉ-PB: avaliação físico-química entre medicamentos de referência
genérico e similares**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, Campus Cuité, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em ____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano

Cuité/PB

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo incentivo decisivo para que eu pudesse chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pela força, coragem e paciência que ele me deu.

Aos meus pais, Ailton e Rosilene; meus irmãos, Iure e Aiany e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforço para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

À minha namorada, Gabriela pelo grande apoio durante praticamente toda caminhada na graduação.

À professora Júlia Beatriz, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta monografia.

Aos professores Marciano e Joana pelo grande apoio na reta final do curso.

A todos os professores do curso, pelo convívio, pelo apoio, pela compreensão e ensinamentos.

Aos grandes amigos de fiz nesses anos, Túlio Marinho, Marcelo Kleyton, Whellistainy Galvão, Mozart Montenegro, Diego Ramon e Francisco Batista.

A todos o meu sincero agradecimento.

“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre”.

Paulo Freire

RESUMO

A dipirona é um derivado pirazolônico que possui reconhecidamente, ações analgésicas e antipirética. Nos Estados Unidos e em alguns países da Europa seu uso foi restrito ou proibido por estar associado a casos de toxicidade relacionados à discrasias sanguínea. No Brasil seu uso ocorre de forma abusiva e indiscriminada, sendo encontrada no mercado sob diversos nomes comerciais como princípio ativo único ou em associações. A qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. Pois no campo da saúde, o não cumprimento das exigências consideradas importantes no controle de qualidade podem gerar sérias consequências como, falta de eficácia no tratamento devido à sub-dosagem terapêutica e efeitos tóxicos por super doses terapêuticas. Sabendo-se que a dipirona é um medicamento bastante utilizado no Brasil, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade físico-química de cinco marcas diferentes de dipirona 500mg solução oral, designados como A (medicamento de referência), B (medicamento genérico), C, D e E (medicamentos similares). Foram avaliados os seguintes parâmetros físico-químicos: volume médio, pH, gotejamento e doseamento. Todos os testes foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira V. Quanto ao teste de volume médio, o medicamento genérico foi reprovado, pois uma de suas amostras obteve um valor inferior a 95% do volume declarado pela empresa. No teste de pH todas as amostras de todos os medicamentos ficaram dentro do limite entre 5,5 e 7,0. No teste de gotejamento o medicamento C foi reprovado, pois possuía amostras com teor de princípio ativo por gota menor que 85% da quantidade declarada. Por sua vez no doseamento todas as amostras se encontraram dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia.

Palavras-chave: Dipirona sódica. Controle de qualidade.

ABSTRACT

Dipyrone pyrazolonic is a derivative that has admittedly analgesic and antipyretic actions. In the United States and some countries in Europe its use was restricted or prohibited to be associated with toxicities related to blood dyscrasias. In Brazil, its use occurs abusive and indiscriminate, being found in the market under various trade names as the only drugs or associations. The quality of a product is an attribute of character not only commercial, but also legal and moral. For the field of health, non-compliance with requirements considered important in quality control can have serious consequences such as, lack of efficacy in the treatment due to sub-therapeutic dosing and toxicity by super therapeutic doses. Knowing that dipyrone is a drug widely used in Brazil, the aim of this study was to evaluate the physical and chemical quality of five different brands of dipyrone 500 mg oral solution, designated A (reference product), B (generic), C, D and E (similar). We evaluated the following physicochemical parameters: average volume, pH, drip and assay. All tests were performed according to the Brazilian Pharmacopoeia V. As the test medium volume, the generic drug failed because one of its samples gave a value less than 95% of the volume reported by the company. At pH test all samples of all drugs were within the range between 5.5 and 7.0. In the dripping test the drug C flunked because samples possessed content drug per drop lower than 85% of the stated amount. Turn on assay all samples were within the limits recommended by the Pharmacopoeia.

Keywords: dipyrone sodium. Quality control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fórmula estrutural da dipirona sódica	17
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela I- Resultados encontrados para a determinação do volume médio.....	24
Tabela II- Resultados encontrados para determinação do pH.....	26
Tabela III- Resultados do teste de gotejamento e Densidade.....	27
Tabela IV- Resultados obtidos no teste de gotejamento das novas amostras do medicamento A.....	27
Tabela V. Resultados obtidos no teste de gotejamento das novas amostras do medicamento C.....	28
Tabela VI. Resultados obtidos no doseamento.....	30

LISTA DE SÍMBOLOS

mL	mililitro
%	Por cento
°C	Grau Celcius
Kg	Quilograma

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPF	Boas Práticas de Fabricação
COX	Ciclooxigenase
FC	Fator de Correção
CV	Coeficiente de Variação
MIP	Medicamento Isento de prescrição

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS	16
2.1. OBJETIVO GERAL	16
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1. ANALGÉSICOS E ANTIPIRÉTICOS.....	17
3.2. DAPIRONA.....	17
3.2.1. Generalidades	17
3.2.2. Mecanismo de ação	18
3.2.3. Características físico-químicas	19
3.2.4. Forma farmacêutica: solução oral	19
3.3. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS	20
3.3.1. Determinação do volume	21
3.3.2. Determinação do pH	22
3.3.3. Teste de gotejamento	22
3.3.4. Teste de doseamento	22
4. METODOLOGIA DA PESQUISA	23
4.1. DETERMINAÇÃO DE VOLUME	23
4.1.1. Determinação da densidade de massa e densidade relativa	24
4.2. ANÁLISE DO PH	24
4.3. TESTE DE GOTEJAMENTO	25
4.3.1. Determinação do número de gotas por mililitro	25
4.3.2. Determinação da quantidade de fármaco por gota	25
4.4. DOSEAMENTO.....	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1. DETERMINAÇÃO DE VOLUME	27
5.2. DETERMINAÇÃO DO PH	28
5.3. TESTE DE GOTEJAMENTO	29
5.4. TESTE DE DOSEAMENTO	32
6. CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

O mercado farmacêutico no Brasil tem crescido bastante nos últimos anos, principalmente devido à grande venda de medicamentos genéricos. Porém a qualidade dos novos medicamentos lançados no mercado brasileiro vem sendo bastante questionada, afinal qualidade, para os medicamentos, é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também, legal, ético e moral (GIL et al., 2010).

Existe uma grande preocupação por parte de médicos, farmacêuticos e demais profissionais da área da saúde com relação a se os medicamentos genéricos e similares realmente apresentam a mesma eficácia terapêutica daquele de referência (GUIMARÃES et al., 2002).

Um estudo feito 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 (RIOPHARMA, 2005).

De 2006 a 2010, o mercado global de analgésicos cresceu 27%, segundo dados da consultoria americana IMS Health. A dipirona, que possui propriedade analgésica, é bastante utilizada no Brasil em diversas apresentações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimidos e supositórios), sendo comercializada principalmente como medicamento isento de prescrição (KNAPPMANN; MELO, 2010).

Nos Estados Unidos e em alguns países o uso da dipirona foi restrito ou proibido por estar associado a casos de toxicidade relacionados à discrasias sanguínea. (KOROLKOVAS et al., 1982).

De acordo com a Resolução RDC nº 17, o controle de qualidade é o segmento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) que deve assegurar que um produto não seja liberado para a venda e uso até que sua qualidade seja julgada satisfatória (BRASIL, 2010). As farmacopeias apresentam as bases sobre a qualidade dos medicamentos em suas diversas apresentações. Infelizmente, no mercado farmacêutico brasileiro há um grande número de medicamentos de qualidade duvidosa sendo comercializados (KNAPPMANN; MELO, 2010).

Diante do exposto torna-se de grande importância avaliar a qualidade dos medicamentos lançados no mercado brasileiro por meio de ensaios descritos na farmacopeia brasileira.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma comparação entre a qualidade de cinco marcas diferentes de dipirona solução oral, sendo um de referência, um genérico e três similares, através de ensaios físico-químicos descritos na farmacopeia brasileira.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os seguintes parâmetros farmacopéicos: volume, pH, gotejamento e doseamento;

Comparar os diferentes medicamentos em relação aos resultados encontrados com a realização de cada teste.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. ANALGÉSICOS E ANTIPIRÉTICOS

Os analgésicos e antipiréticos são um grupo de medicamentos considerados de venda livre, que compõe-se de apenas três substâncias clássicas, o ácido acetilsalicílico, o paracetamol e a dipirona, sendo utilizadas predominantemente no alívio da dor e da febre. Entre elas a de maior uso em grande número de países, inclusive no Brasil, é a dipirona. (HALFELD, 1992; NASCIMENTO, 2007).

De 2006 a 2010, o mercado global de analgésicos cresceu 27%, segundo dados da consultoria americana IMS Health.

No Brasil, anualmente, milhares de crianças têm episódios de febre, correndo o risco de desenvolver convulsões febris com sequelas neurológicas e até morte, necessitando de tratamento antipirético eficiente. (DUARTE, 1997).

3.2. DIPIRONA

3.2.1. Generalidades

A dipirona surgiu na Alemanha em 1886, após várias tentativas de melhoria na solubilidade das substâncias derivadas da pirazolona. Porém no Brasil, apenas em 1922, surgiu a primeira marca comercial da dipirona, a Novalgina® da Hoechst AG, amplamente utilizada até os dias atuais. (DIOGO, 2003).

A dipirona é cercada por questões polêmicas a nível mundial, quanto a sua segurança, por estar associada à ocorrência de agranulocitose, implicando em seu recolhimento do mercado em países como Estados Unidos desde 1977, Austrália, Canadá, Dinamarca, Noruega, Reino Unido e Suécia. (DIOGO, 2003).

Entre as demais reações adversas da dipirona, além da agranulocitose, destacam-se a leucopenia, pancitopenia, reações gastrintestinais e dermatológicas, bem como anafilaxia. Pode ocorrer também queda da pressão arterial, anemia aplástica e/ou hemolítica, edema, anúria e asma. (KOROLKOVAS, 2011; SILVA, 2010; WANNMACHER, 2005). É contraindicada para pacientes idosos, pacientes com insuficiências hepática ou renal, hipertensos, pacientes com problemas gastrintestinais e portadores de discrasias sanguíneas.

Também é contraindicada na gravidez, lactação e para crianças menores de três anos ou que pesem menos que 5 kg. (SILVA, 2010).

Na Alemanha é vendida somente mediante prescrições para dor aguda grave por trauma ou cirurgia, dores de cólica, dores relacionadas ao câncer, ou dor crônica grave, em caso de falhas terapêuticas de outros medicamentos, contrapondo-se ao Brasil, onde é comercializada como MIP. (DIOGO, 2003).

Considera-se importante que durante o uso de dipirona se realize frequentemente a contagem de leucócitos para avaliar a ocorrência de agranulocitose, sendo necessária a interrupção do tratamento caso ocorram alterações sanguíneas. (KOROLKOVAS, 2011).

Por ser um fármaco muito utilizado no Brasil, torna-se relevante avaliar a sua qualidade nas formulações, visando assegurar a eficácia e a segurança do mesmo, tendo em vista que as boas práticas de fabricação devem garantir que o medicamento não seja liberado a venda a menos que sua qualidade seja comprovada. (KNAPPMANN; MELO, 2010).

3.2.2. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da dipirona ainda não está completamente elucidado, porém considera-se que este consiste na inibição da enzima cicloxigenase (COX) que é responsável pela degradação do ácido araquidônico na produção de prostanóides. (GOODMAN; GILMAN, 2006).

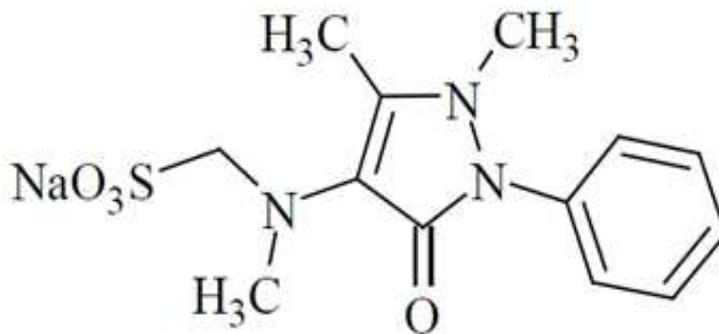
Relata-se que a dipirona atua inibindo fracamente a COX-1 e a COX-2 nos tecidos periféricos, tendo sua ação provável nas enzimas cicloxigenases cerebrais e mais especificamente inibindo a COX-3 na medula espinhal. A inibição da COX-1 é geralmente a causadora dos principais efeitos adversos dos medicamentos com mecanismo de ação semelhante, sendo responsável pelos efeitos gastrintestinais. Já a COX-2 é responsável pelos estados inflamatórios, estando envolvida diretamente na produção de prostaglandinas que levam a dor, sendo assim, os medicamentos que atuam na sua inibição refletem efeitos analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios. (WANNMACHER, 2010).

3.2.3. Características físico-químicas

É 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. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Após administração oral, a dipirona apresenta rápida absorção, sendo indicada no tratamento da dor e da febre, das mais variadas etiologias e intensidades, tais como cefaleias, dores nevralgias, dor de dente, cólicas menstruais, gripes e resfriado. Seu uso pode causar reações adversas e na maioria dos países desenvolvidos não é comercializada. (HALFELD, 1992).

Quimicamente a dipirona apresenta em sua estrutura um grupo metanosulfonado de sódio e é comercializada principalmente na forma sódica em diferentes formas farmacêuticas como, solução oral, injetável, comprimidos e supositórios. (PEREIRA et al., 2002).



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010)

Figura 1. Fórmula estrutural da dipirona sódica

3.2.4. Forma farmacêutica: solução oral

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, esteliridade, etc. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR.; 2000).

As formas farmacêuticas líquidas, mais especificamente as soluções orais são as mais adequadas para uso pediátrico devido à facilidade de adesão pelo paciente pediátrico e pela facilidade de administração, já que geralmente estas formas farmacêuticas possuem

flexibilidade na dose caso seja necessário o ajuste da mesma em função evolução da doença. (PINTO; BARBOSA, 2008).

As formas farmacêuticas líquidas possuem ainda a vantagem de ter melhor biodisponibilidade, ou seja, a velocidade e a extensão na qual o fármaco ou grupamento terapêutico é absorvido são maiores que as formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e comprimidos, uma vez que o componente ativo já está dissolvido no solvente, e conseqüentemente será absorvido de forma mais rápida. As soluções orais também garantem uma maior homogeneidade da dose terapêutica. (FERREIRA, 2008; FERREIRA; SOUZA, 2007).

Uma desvantagem das formulações líquidas é o fato de estas possuírem maior decomposição quando comparada a outras formas farmacêuticas, ocasionando como consequência perda de princípio ativo. (FLORENCE; ATTWOOD, 2003). Além disso, tais formulações podem apresentar características instáveis do ponto de vista microbiológico necessitando maior adição de conservantes. (FLORENCE; ATTWOOD, 2003; BILLANY, 2005).

3.3. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

O mercado farmacêutico no Brasil tem crescido bastante nos últimos anos, principalmente devido à grande venda de medicamentos genéricos. Porém a qualidade dos novos medicamentos lançados no mercado brasileiro vem sendo bastante questionada. Infelizmente, há uma grande quantidade de medicamentos de qualidade duvidosa sendo comercializados no Brasil (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA-RJ).

De acordo com a RDC 210 da ANVISA, de 04 de agosto de 2003, é obrigatório que todos os estabelecimentos detentores de Autorização de Funcionamento para fabricar medicamentos tenham um controle de qualidade, e que o mesmo seja independente dos demais departamentos, principalmente da produção. De acordo com essa resolução, o controle de qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que garantem que os testes necessários sejam executados e que os produtos não sejam liberados para a venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória (GIL et al., 2010).

A qualidade de um medicamento é um atributo não apenas comercial, mas também legal e moral. Pois no campo da saúde, o não cumprimento das exigências consideradas importantes no controle de qualidade podem gerar sérias consequências como, falta de eficácia no tratamento devido à sub-dosagem terapêutica e efeitos tóxicos por super doses terapêuticas(KOHLER et al., 2009).

Controle de qualidade é um conjunto de medidas que garantem a satisfação das normas de identidade, atividade, teor, pureza e inocuidade dos medicamentos de demais produtos em qualquer etapa de produção. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Basicamente, os ensaios de qualidade têm por objetivo avaliar se as características atribuídas ao produto estão de acordo com as especificações estabelecidas pelo fabricante ou alcançadas pelo consumidor na sua aquisição. (GIL, 2010).

Os estudos de equivalência farmacêutica destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio de análise comparativa entre o medicamento teste e o medicamento de referência e devem ser realizados por laboratórios autorizados pela ANVISA. Devem ser utilizados, preferencialmente, os métodos descritos na monografia individual do medicamento descrito na Farmacopeia Brasileira, sendo que, na ausência desses, permiti-se a utilização de métodos inclusos em outras farmacopeias autorizadas pela legislação vigente (FARMACOPEIA BRASILEIRA, VOL.1, 2010).

A demonstração da equivalência farmacêutica entre os dois medicamentos é um indicativo de que o candidato a genérico, ou similar, poderá apresentar a mesma eficácia e segurança do medicamento de referência (FARMACOPEIA BRASILEIRA, VOL.1, 2010).

Na monografia individual da dipirona solução oral estão descritos alguns testes para a comprovação da equivalência farmacêutica, dentre eles o teste de determinação do volume, pH, teste de gotejamento e doseamento.

3.3.1. Determinação do volume

O teste de determinação de volume é requerido para produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas e produtos líquidos em recipientes para dose única. É um teste aplicado tanto a preparações líquidas quanto a preparações líquidas obtidas a partir de pós cristalinos. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A determinação do volume é importante para monitorar a eficiência de envase e as condições de acondicionamento e estocagem (GIL et al., 2010).

3.3.2. Determinação do pH

A determinação do pH é de fundamental importância para a estabilidade de fármacos, principalmente os contidos em soluções farmacêuticas. Cada fármaco possui uma região de pH de máxima estabilidade na qual a velocidade de decomposição é mínima (GIL et al., 2010).

Tratando-se de soluções, as alterações de pH podem modificar também a absorção e distribuição, tornando o medicamento impróprio para o consumo. (FELTRIN, 2010).

3.3.3. Teste de gotejamento

O teste de gotejamento é um método de grande importância para os estudos de equivalência farmacêutica das formas líquidas de uso oral. Destina-se a determinar a relação de número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota em formas farmacêuticas líquidas acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador integrado. Para realizar o teste é necessário conhecer o volume declarado de gotas por mililitro, ou a quantidade declarada de fármaco em massa por gota. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

3.3.4. Teste de doseamento

O teste de doseamento destina-se à avaliação da quantidade de substância ativa presente nos medicamentos. Serve para identificar se o paciente está ingerindo uma dose correta de substância ativa, não sendo subdose ou sobredose (BAKER; ANDERSON, 2001).

Nessa perspectiva, a crescente demanda por matérias-primas de composição química definida, com elevado grau de pureza e qualidade tem levado as indústrias de transformação a implantar e/ou implementar as análises qualitativas e quantitativas com intuito de garantir que as matérias-primas atinjam certas especificações e que o produto final tenha qualidade para fins de comercialização (GIL et al., 2010).

4. METODOLOGIA DA PESQUISA

Foram analisadas cinco marcas diferentes de medicamentos contendo dipirona, sendo um de referência, um genérico e três similares. Os medicamentos foram adquiridos de uma mesmo lote de fabricação em uma drogaria de Cuité-PB.

As amostras foram designadas como: A (referência), B (genérico), C, D e E (similares provenientes de três laboratórios distintos).

Foram realizados os testes de determinação do volume, pH, teste de gotejamento e doseamento.

4.1. DETERMINAÇÃO DE VOLUME

Foram separadas 10 unidades de cada medicamento para o teste de determinação do volume. Retiraram-se os rótulos que poderiam sofrer danos durante o teste. Pesou-se, individualmente, cada recipiente com as respectivas tampas. As amostras foram Homogeneizadas, e logo após foi feita a remoção dos conteúdos que foi reunido e reservados para a determinação de densidade de massa. Lavaram-se os recipientes e as tampas com água e, em seguida, com etanol. Em seguida foi colocado na estufa a 55 °C, por uma hora, até peso constante. Foram colocados para esfriar à temperatura ambiente, recolocou-se a tampa e outras partes correspondentes e pesou-se novamente. A diferença entre as duas pesagens representa o peso do conteúdo. Determinaram-se os volumes individuais correspondentes (V), em mL, utilizando a expressão: $V = m/p$, onde m = peso do conteúdo, em g; p = densidade de massa do produto, em g/mL determinada a 20 °C. A partir dos valores obtidos, foi calculado o volume médio das unidades testadas. O volume médio não pode ser inferior ao volume declarado e o volume individual de nenhuma das unidades testadas pode ser inferior a 95 % do volume declarado.

4.1.1. Determinação da densidade de massa e densidade relativa

Densidade de massa (ρ) de uma substância é a razão de sua massa por seu volume a 20 °C. A densidade massa de uma substância (ρ_t) em uma determinada temperatura (t) é calculada a partir de sua densidade relativa (d_t^t) pela fórmula:

$$\rho_t = d_{(\text{água})}^t \times d_t^t + 0,0012 \quad \text{expressa g/mL ou Kg/L.}$$

Densidade relativa de uma substância é a razão pela massa de igual volume de água, ambas a 20°C (d_{20}^{20}) ou por massa de igual volume de água a 4°C (d_4^{20}):

$$d_4^{20} = 0,998234 \times d_{20}^{20}$$

A Densidade relativa de substância pode ser determinada através de picnômetro, balança hidrostática, ou densímetro. O uso desses dois últimos é condicionado ao tipo de aparelhagem disponível.

No presente estudo utilizou-se picnômetro limpo e seco, com capacidade de 10 mL previamente calibrado. A calibração consiste na determinação da massa do picnômetro vazio e da massa de seu conteúdo com água, recentemente destilada e fervida, a 20°C.

A amostra foi transferida para o picnômetro, removendo o excesso quando necessário e pesado. Obteu-se assim o peso da amostra através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. Logo após calculou-se a densidade relativa (d_{20}^{20}) determinando a razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 20°C. A densidade relativa foi utilizada para calcular a densidade de massa (ρ).

4.2. ANÁLISE DO pH

O pH de cada amostra foi verificado por aferição direta utilizando pHmetro de bancada calibrado. Os resultados esperados deverão estar entre 5,5 e 7,0.

4.3. TESTE DE GOTEJAMENTO

No teste de gotejamento foi determinada a relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota nos recipientes com dispositivo dosador integrador.

4.3.1. Determinação do número de gotas por mililitro

O gotejamento foi realizado com o frasco invertido na posição vertical, permitindo o fluxo por gravidade, a uma taxa constante, sem qualquer tipo de pressão adicional. Uma leve pressão foi aplicada em frascos de polietileno, como preconiza a Farmacópeia Brasileira.

Procedeu-se ao teste utilizando 10 unidades, em ambiente com temperatura controlada de 20 ± 2 °C. Para cada foi determinada a massa relativa ao número de gotas correspondente a 1 mililitro, conforme declarado pelo fabricante. Todos os medicamentos tinham relação declarada de 1mL = 20 gotas.

A seguinte equação foi usada para determinar o número de gotas por mililitro para cada unidade testada (N_t), onde N_1 é o número de gotas utilizado no teste; ρ é a densidade de massa do produto em mg/mL; e m_i é a massa, em g, correspondente ao número de gotas utilizado no teste.

$$N_t = \frac{N_1 \times \rho}{m_i}$$

4.3.2. Determinação da quantidade de fármaco por gota

Para calcular a quantidade do fármaco, em mg/gota, para cada unidade testada foi usada a seguinte equação: $qt = Q/N_t$, onde qt é a quantidade do fármaco para cada unidade testada; Q é a quantidade de fármaco, em mg/mL, determinada no doseamento; e N_t é o número de gotas por mililitro calculado para cada unidade testada.

Por fim calculou-se a porcentagem em relação à quantidade declarada, para cada unidade testada.

O produto cumpre os requisitos do teste se as porcentagens individuais, para cada uma das 10 unidades testadas, estão situadas entre 85% e 115% da quantidade declarada e o desvio padrão relativo (DPR) não é maior que 6,0%.

Se uma unidade estiver fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada, ou se o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades.

O produto cumpre o teste se no máximo uma unidade está fora da faixa de 85,0% e 115,0% da quantidade declarada, nenhuma unidade está fora da faixa de 75,0% a 125,0% e o DPR das 30 unidades testadas não é maior que 7,8%. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.4. DOSEAMENTO

Para o ensaio de doseamento, foi transferido um volume da solução oral correspondente a 2,5g de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ para balão volumétrico de 100 mL. Completou o volume com água e foi homogeneizado. Transferiu-se 10 mL da solução para erlenmeyer, foi adicionado 50 mL de água, 5 mL de ácido acético glacial e homogeneizou-se. Foi Titulado com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15 °C, utilizando amido SI como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,57 mg de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. DETERMINAÇÃO DE VOLUME

Os valores obtidos na determinação do volume estão dispostos na tabela I.

Tabela I. Resultados encontrados para a determinação do volume médio

AMOSTRA	A	B	C	D	E
1	10,3144	10,1261	10,5866	10,3905	10,7666
2	10,8467	10,0818	10,4333	10,3747	10,7806
3	10,7980	10,2144	10,4394	10,3698	10,8088
4	10,8221	9,3275	10,4908	10,2692	10,5120
5	10,8065	10,2798	10,2947	10,3494	10,7013
6	10,8142	10,1378	10,5080	10,3218	10,8421
7	10,7643	10,1373	10,4180	10,2656	10,6339
8	10,3255	10,1076	10,6079	10,1927	10, 7108
9	107742	10,1405	10,3369	10,1992	10,5194
10	10,8143	10,1001	10,5906	10,3433	10,7578
Média	10,7080	10,0653	10,4706	10,3083	10,7043
DP	0,2059	0,2658	0,1067	0,0708	0,1159
CV(%)	0,0220	0,0267	0,0112	0,0073	0,0124

CV- Coeficiente de variação

O teste de determinação de volume é requerido para produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas e produtos líquidos em recipientes para dose única (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Segundo as informações avaliadas nos rótulos das amostras, cada um dos frascos deveria conter um volume de solução de 10 ml.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira o volume médio das amostras não poderá ser inferior ao volume declarado e o volume individual de nenhuma das unidades testadas pode ser inferior a 95,0% do volume declarado.

Como observado na tabela I, todos os medicamentos foram aprovados no teste, com exceção do medicamento genérico que teve a amostra B4 com volume igual a 9,3275 ml, ou seja, menor que 95% do volume declarado. Logo o medicamento genérico foi reprovado no teste. Esse volume pode indicar imprecisão na etapa de envase durante a fabricação do medicamento pela indústria farmacêutica.

O volume é importante para monitorar a eficiência de envase e as condições de acondicionamento e estocagem (GIL et al., 2010).

5.2. DETERMINAÇÃO DO PH

Os valores obtidos na determinação do pH estão dispostos na tabela II.

Tabela II. Resultados encontrados para determinação do pH.

	A1	A2	A3	A4	A5	média	DP
A	6,4	6,38	6,39	6,39	6,39	6,39	0,01
B	5,91	5,93	5,9	5,91	5,93	5,91	0,01
C	5,67	5,64	5,66	5,66	5,69	5,66	0,01
D	6,18	6,17	6,17	6,12	6,15	6,16	0,02
E	5,6	5,62	5,65	5,62	5,63	5,62	0,02

Todas as amostras ficaram dentro do limite de pH especificado pela Farmacopeia Brasileira, 5,5 a 7,0.

Quando valor do pH se afasta da faixa ideal podem ocorrer mudanças na estabilidade do fármaco resultando em um rearranjo eletrônico que reduz a reatividade (FELTRIN, 2010).

Manter o pH ideal em uma formulação não é uma tarefa fácil, porém é estabelecida uma faixa de aceitação, a qual o medicamento se manterá viável por mais tempo, ou mesmo pelo período de utilização (POMBAL, 2010).

Variações de pH ainda podem provocar alterações na cor, precipitações, odor desagradável, produção de gases, além de degradar tensoativos ou macromoléculas presentes na formulação, bem como, a uma possível alteração na viscosidade (ANDRADE et al., 2005).

5.3. TESTE DE GOTEJAMENTO

Todos os medicamentos analisados possuíam nas bulas a equivalência em gotas por mililitro dos medicamentos, 1mL = 20 gotas.

Os valores obtidos no teste de gotejamento estão dispostos na tabela III.

Tabela III. Média dos resultados do teste de gotejamento e Densidade

Amostra	Nº de gotas/ mL (média)	Teor (%) pelo Nº de gotas ± CV* (%)	Densidade (mg/ml)
A	22,8347	86,01 ± 4,08	1,1643
B	19,9201	101,78 ± 3,53	1,2010
C	24,5862	79,92 ± 1,90	1,1578
D	21,7573	96,86 ± 5,70	1,1770
E	19,9058	105,66 ± 4,20	1,1821

CV = coeficiente de variação

O teste de gotejamento é destinado a determinar a quantidade de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota de medicamento em formas farmacêuticas líquidas que são acondicionadas em frascos com dispositivo dosador. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

As formas farmacêuticas líquidas administradas em gotas são de difícil uniformização, visto que vários fatores a influenciam, como a densidade, a viscosidade, o ângulo no qual será gotejado e o orifício do dispositivo dosador, em decorrência disto, quando se deseja uma dosagem precisa, os prescritores optam por outras formas farmacêuticas com menor variação na dose (ALCÂNTARA; VIRTUOSO; OLIVEIRA, 2007).

A Farmacopéia Brasileira preconiza que o valor para o teor de princípio ativo por gota deve estar entre 85% e 115%, desta forma observou-se que as amostras A2, A3, A4 e A7; C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 e C10 ficaram abaixo do limite. Logo foram realizados novos testes com mais 20 unidades de cada medicamento que ficou fora da faixa de 85% a 115%, como determina a farmacopeia brasileira.

Os resultados obtidos no novo teste de gotejamento com o medicamento de referência estão dispostos na tabela IV.

Tabela IV. Resultados obtidos no teste de gotejamento das novas amostras do medicamento A.

Amostra	N° de gotas/ mL	Quant. de fármaco (mg)/gota	Teor (%) /N° de gotas
A11	20,4580	23,93	95,74
A12	22,0129	22,24	88,97
A13	20,4257	23,97	95,89
A14	20,4832	23,90	95,62
A15	21,1338	23,17	92,67
A16	21,6406	22,63	90,50
A17	21,3685	22,91	91,66
A18	20,7626	23,58	94,33
A19	20,8257	23,51	94,05
A20	21,6587	22,61	90,43
A21	20,5828	23,79	95,16
A22	21,2496	23,04	92,17
A23	20,8537	23,48	93,92
A24	21,7193	22,54	90,18
A25	21,3001	22,99	91,95
A26	21,4413	22,84	91,35
A27	20,8687	23,46	93,83
A28	21,2884	23,00	92,00
A29	21,7803	22,48	89,92
A30	21,0194	23,29	93,18
Média			92,68
Desvio Padrão			2,09
CV(%)			1,94

Após a realização do novo teste de gotejamento com mais 20 amostras do medicamento A, foi concluído que o medicamento foi aprovado no teste, pois todas as novas amostras estavam dentro do limite de princípio ativo por gota, oscilando entre 88,87% e 95,74%; e o desvio padrão relativo das 30 amostras foi menor que 7,8 %.

A deposição de cristais sobre o dispositivo dosador pode influenciar na quantidade e no tamanho das gotas que passam pelo orifício do gotejador. Uma das amostras do medicamento de referência (A4) apresentou cristais no frasco, o que pode explicar o baixo

teor de princípio ativo por gota apresentado por quatro amostras das 10 primeiras testadas do medicamento de referência.

Os resultados obtidos com o novo teste de gotejamento com o medicamento similar encontram-se na tabela V.

Tabela V. Resultados obtidos no teste de gotejamento das novas amostras do medicamento C.

Amostra	N° de gotas/ mL	Quant. de fármaco (mg)/gota	Teor (%) /N° de gotas
C11	25,3911	19,49	77,96
C12	25,6983	19,26	77,03
C13	24,7480	20,00	79,98
C14	24,5148	20,19	80,74
C15	25,1676	19,66	78,65
C16	24,0689	20,56	82,24
C17	24,9399	19,84	79,37
C18	23,4427	21,11	84,44
C19	24,2377	20,42	81,67
C20	23,3246	21,22	84,86
C21	23,7140	20,87	83,47
C22	22,2982	22,19	88,77
C23	24,1644	20,48	81,92
C24	24,0140	20,61	82,43
C25	22,0204	22,47	89,89
C26	24,3883	20,29	81,16
C27	24,8569	19,91	79,63
C28	24,0215	20,60	82,40
C29	24,7348	20,01	80,03
C30	24,0514	20,58	82,30
Média			81,94
Desvio Padrão			3,03
CV(%)			2,49

Com os resultados obtidos no novo teste de gotejamento com o medicamento C, foi confirmada a reprovação do mesmo no teste, uma vez que das 20 amostras testadas apenas duas tinham teor de princípio ativo por gota superior a 85%.

5.4. TESTE DE DOSEAMENTO

Segundo a Farmacopeia Brasileira V (2010) medicamentos na solução a base de dipirona devem conter teores compreendidos na faixa de 95,0 % a 110,0 % do teor declarado na embalagem do produto.

A Tabela VI apresenta os resultados obtidos para as amostras analisadas quanto ao volume gasto do titulante (Iodo) nas análises e o teor de dipirona. Os cálculos aplicados aos volumes obtidos seguem o proposto pela monografia da dipirona, sendo que cada mL de iodo 0,05M equivale a 17,57 mg de dipirona.

Todas as amostras se encontram dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira.

Tabela VI. Resultados obtidos no doseamento.

Amostra	Iodo 0,05M (mL)	Teor (%)	Média	Desvio padrão	Coefficiente de variação (%)
	15,5	97,09			
A	15,6	97,72	97,93	0,96	0,94
	15,8	98,97			
	16,1	100,85			
B	16,4	102,73	101,27	1,30	1,32
	16,0	100,22			
	15,6	97,72			
C	16,4	102,73	98,97	3,31	3,28
	15,4	96,47			
	16,8	105,24			
D	16,6	103,98	105,03	0,96	1,00
	16,9	105,86			
	16,6	103,98			
E	16,6	103,98	105,03	1,81	1,90
	17,1	107,12			

FC da Solução titulante = 0,8913

Em estudo semelhante realizado por Camargo, Sá e Nogueira (2011) ao analisar amostras de dipirona gotas de referência, genérico e similar, verificaram que todas as amostras se encontravam com teor dentro dos limites especificados pela Farmacopeia Brasileira, porém enfatizam que o resultado ideal seria que todas estivessem o mais próximo possível de 100 %. Logo as amostras que se saíram melhor no teste foram os genéricos.

6. CONCLUSÃO

- A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que dos cinco medicamentos testados, totalizando noventa amostras, dois foram reprovados em algum dos testes realizados.
- O medicamento genérico (B) foi reprovado no teste de volume médio, com uma das amostras com o volume inferior a 95% do volume declarado.
- E o medicamento similar (C) foi reprovado no teste de gotejamento, onde nenhuma amostra do medicamento tinha teor de princípio ativo por gota superior a 85%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCANTARA, S.; VIRTUOSO, G. K.; OLIVEIRA, S. M.; **Avaliação dos frascos de contagostas de diferentes marcas de diclofenaco resinato comercializados no mercado brasileiro.** Universidade Federal do Paraná. ACD. Vol 8. 2007.

ANDRADE, F. R. O.; SOUZA, A. A.; ARANTES, M. C. B.; PAULA, J. R.; BARA, M. T. F.; Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia.** Vol. 2(2), 38-44, 2005.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLENJR, L. V.; **Farmacotécnica:** Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 6. Ed. São Paulo. Premier. 2000

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBENAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. vol. 2, p. 509-597.

BRASIL, Resolução nº 210, de 04 de agosto de 2003. Regulamento técnico das boas práticas para fabricação de medicamentos. **Diário Oficial da União.** Brasília, 2003.

CAMARGO, C. F. A.; SÁ, V. B.; NOGUEIRA, L. G.; **Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade – GO.** II Seminário de Pesquisas e TCC da Faculdade União dos Goyazes. 2011.

Conselho Regional de Farmácia do Rio de Janeiro. Avaliação das amostras de medicamentos recolhidos após denúncias indica que 29% estavam insatisfatórias [reportagem]. **Riopharma,** vol.64: p.12-13, 2005.

DIOGO, A.N.M.; **Dipirona: Segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais.** 2003. Dissertação. (Mestrado em vigilância sanitária), INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ.

DUARTE, J. L. B. Avaliação comparativa da eficácia e tolerabilidade do nimesulide, diclofenaco e dipirona sódica aplicados aos processos inflamatórios do trato respiratório superior em população pediátrica. **Pediatria Moderna,** São Paulo, vol.33, n.4, p. 208-212, abr. 1997.

FARMACOPEIA BRASILEIRA – vol. 1. 5 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

FARMACOPEIA BRASILEIRA – vol. 2. 5 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

FELTRIN, R.; **Controle de qualidade de produto acabado e avaliação de possíveis incompatibilidades medicamentosas da mistura de brometo e ipratrópio e bromidrato de fenoterol em soluções para inalação.** UNESC. Dissertação de mestrado. 2010.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático de Farmácia Magistral.** 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. 163p.

FERREIRA, A. O.; SOUZA, G. F. **Preparações orais líquidas.** 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. p. 14.

FLORENSE, A. T.; ATWOOD, D.; **Princípios Físico-Químicos em Farmácia.** São Paulo. EdUSP. 2003.

GIL, E. S.. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos.** 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GUIMARÃES, M.C.L.; UEHABA, R.M.; GARRAFA, V.. O registro sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na Saúde Pública: a responsabilidade do estado frente à vulnerabilidade da população. **Infarma**, vol.14: p.76-81, 2002.

HALFELD, G. Uma análise crítica sobre benefícios e riscos da dipirona. **Revista Paulista de Odontologia**, São Paulo, vol. 14, n. 6, p. 20-32, nov./dez. 1992.

KNAPPMANN, A. L.; MELO, E. B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Rev. Ciência & Saúde Coletiva**, vol.15, p. 3467-3476, 2010.

KOHLER, L. F; NASCIMENTO, H. D; SCHWENGBER, E. D. L; BANDEIRA, Z. M. P. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Rev. Bras. Farm.**, vol. 90, n. 4, p. 309-315, 2009.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro, Guanabara Dois. p.193, 1982.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A.C.; CUNHA, B. C. A.; **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 17 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

MAGNI, A. M.; SCHEFFER, D. K.; BRUNIERA, P.; Comportamento dos antitérmicos ibuprofeno e dipirona em crianças febris. **Jornal de Pediatria**. vol.87 no.1 Porto Alegre Jan./Feb. 2011.

NASCIMENTO, Á. Propaganda de medicamentos: como conciliar uso racional e a permanente necessidade de expandir mercado? **Trabalho, Educação e Saúde**, Rio de Janeiro, vol.5, n.2, p. 189-215, jul.2007.

PEREIRA, A. V.; PENCKOWSKI, L.; VOSGERAU, M.; SASSÁ, M. F.. Determinação espectrofotométrica de dipirona em produtos farmacêuticos por injeção em fluxo pela geração de íons triiodeto. **Química Nova**, São Paulo, vol.25, n.4, p.553-557, jul.2002.

PINTO, S.; BARBOSA, C. M.; Medicamentos Manipulados em Pediatria: Estado Actual e Perspectiva Futura. **Arquimed**. Vol.22, N° 2/3. 2008.

POMBAL, R. S. L.; **Estabilidade e Controle de Qualidade dos Medicamentos Manipulados**. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto 2010

SERAFIM, E. O. P.; DEL VECCHIO, A.; GOMES, J.; MIRANDA, A.; MORENO, A. H.; LOFFREDO, L. M. C.; SALGADO, H. R. N.; CHUNG, M. C.; Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 43, 2007.

SILVA, P.; **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

WANNACHER, L.; **Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco?** Brasília: 2005. Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_paracetamol.pdf>. Acesso em 4 de Agosto de 2013.