



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE  
DIPIRONA SÓDICA DISPONÍVEIS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

**IVSON JOSÉ ALMEIDA MEDEIROS JÚNIOR**

**CUITÉ – PB  
2013**

IVSON JOSÉ ALMEIDA MEDEIROS JÚNIOR

**CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE  
DIPIRONA SÓDICA DISPONÍVEIS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza

**CUITÉ - PB**

**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

M488c

Medeiros Júnior, Ivson José Almeida.

Controle da qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica disponíveis no município de Cuité - PB. / Ivson José Almeida Medeiros Júnior – Cuité: CES, 2013.

62 fl.

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

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Medicamento – controle de qualidade. 2. Dipirona. 3. Dipirona – Cuité - disponibilização. I. Título.

CDU 615.4

IVSON JOSÉ ALMEIDA MEDEIROS JÚNIOR

**CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE COMPRIMIDOS DE  
DIPIRONA SÓDICA DISPONÍVEIS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia, como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza /UFCEG/CES  
Orientadora

---

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior /UFCEG/CES  
Examinador

---

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano /UFCEG/CES  
Examinador

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais Ivson José Almeida Medeiros e Silvana Araújo Mariz Medeiros, pela educação, dedicação e incentivo nessa fase do curso de graduação e durante toda minha vida.

As minhas queridas tias, Silvanete e Sandra, que dedicaram parte de sua vida educando e cuidando de mim e de meus irmãos, estando sempre presente em todos os momentos de minha vida. O amor, o carinho, a preocupação sempre foram absolutos em todas as etapas de minha vida.

## AGRADECIMENTOS

A Deus pela coragem e motivação para enfrentar e vencer todos os obstáculos no decorrer desses cinco anos;

Aos meus pais, familiares, por apoiarem minhas decisões e investir em minha educação;

Aos meus avós por apoiarem, não só a mim, mas a todos os netos no estudo e nas decisões a serem tomadas.

A minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz pelo profissionalismo, ensinamentos, orientações e sugestões que tornaram possível a realização deste trabalho.

A todos os meus colegas e amigos da turma de Farmácia 2012.2.

Aos excelentíssimos professores do corpo docente de Farmácia Toshiyuky, Juliana, Egberto, Carlos, Willy, Rand, Danyelle, Andrezza, Karina, Juliana, Fladmir, Flávia, Wellington, Alixandre, Marcelo, Fernando e Renner pelos conhecimentos transmitidos durante a condução das disciplinas do curso, bem como, a todos os professores da Universidade Federal de Campina Grande- CES- Campos Cuité, os professores Ramilton, Justino, Joana, Gercílio, Paulo Sérgio, Marciano, Alex, Denise, Giva, Vanessa, Jailane e etc., muito obrigado a todos vocês.

A todos os profissionais da farmácia do Hospital Universitário Alcides Carneiro, do Laboratório de Análises Clínicas e Micologia e da empresa FARMACE, por todos os ensinamentos adquiridos nos estágios.

A todos os amigos e companheiros que fizeram parte desta concretização.

Enfim, sou grato a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para realização deste trabalho.

“A persistência é o menor caminho do êxito.”  
Charles Chaplin

## RESUMO

A dipirona é um derivado pirazolônico que possui, reconhecidamente, ações analgésicas e antipiréticas, sendo classificado com um antiinflamatório não esteroidal. É amplamente consumido no mercado farmacêutico pelo baixo custo e por ser Medicamentos Isentos de Prescrição. A via de administração mais frequentemente para fármacos é a oral e os comprimidos estão entre as formas farmacêuticas mais populares pelas diversas vantagens oferecidas, como segurança e precisão da dosagem, tamanho reduzido, facilidade de ser carregada, suavidade de gosto, facilidade de administração. Na indústria farmacêutica, a busca por qualidade é intensa independentemente do tipo de medicamento produzido, e o controle de qualidade tem papel fundamental em todas as etapas da produção de um medicamento. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade físico-química de comprimidos dipirona 500mg provenientes de cinco laboratórios farmacêuticos (referência, dois genéricos e dois similares) comercializados na cidade de Cuité-PB, por meio de testes preconizados na Farmacopéia Brasileira 5ª edição. Os resultados obtidos indicaram que, em geral, as amostras estão em conformidade para o teste de identificação e com os parâmetros estabelecidos para peso médio. O teste de doseamento e uniformidade de dose indicaram que em todas as amostras avaliadas apresentaram teor de substância ativa satisfatório, embora se tenha observado variações de cerca de 95,77% a 103,27% na concentração de dipirona entre as amostras avaliadas. Todas as amostras apresentaram tempo de desintegração inferior a seis minutos, atendendo às exigências farmacopéicas. No teste de dissolução as amostras apresentaram valores superiores a 70% de dipirona dissolvida como preconiza a monografia do produto; bem como em conformidade com os requisitos estabelecidos para friabilidade e dureza. O trabalho comprovou que os medicamentos de referência, genéricos e similares de dipirona comercializados em Cuité-PB, atendem aos parâmetros de qualidade exigidos pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, apresentando propriedades que os qualificaram como produtos adequados para o consumo.

**Palavras-chave:** Dipirona; Controle de qualidade; Dissolução.



## ABSTRACT

Dipyrone is a pyrazolonic derivative that has activity recognized as analgesic, antipyretic and also is classified as a nonsteroidal anti-inflammatory. It is widely consumed in the pharmaceutical market due to its low cost and to be among non-prescription medicines. The oral way is the most common administration way for drugs. Tablets are the most popular pharmaceutical dosage form because of safety and dosing accuracy, small size, easy of carry, smooth taste and easy administration. In the pharmaceutical industry, the search for quality is intense regardless of the type of medicine produced and quality control plays a key role in all stages of production of a drug. This study aimed to evaluate the physicochemical properties of 500 mg tablets dipyrone from five pharmaceutical companies (reference drug, two generics and two similar medicines) acquired in Cuité (PB, Brazil), by tests described in Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. The results indicated that the samples are in accordance to the identification test and the parameters established for average weight. The assay test and dose uniformity showed that all samples exhibited satisfactory content of active substance, but there was variation from 95.77% to 103.27% at the concentration of dipyrone among samples. All samples showed disintegration time of less than six minutes, meeting the demands its monograph. In the dissolution test, all samples had values greater than 70% of dipyrone dissolved as recommended by the product monograph; as well as in accordance with the requirements for hardness and friability. The study found that the reference medicines, generics and similar dipyrone available in Cuité (PB, Brazil) met the quality parameters required by the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition, featuring properties that qualify them as products suitable for consumption.

**Keywords:** Dipyrone; Quality control; Dissolution.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Variação da temperatura “central” de uma pessoa normal.....	18
Figura 2-	Cascata simplificada do ácido araquidônico mostrando os eicosanoides e suas funções fisiológicas.....	20
Figura 3-	Fórmula estrutural dos derivados da pirazolona: antipirina, propilfenazona, amidopirina e dipirona.....	21
Figura 4-	Estrutura química da dipirona.....	24
Figura 5-	Síntese da dipirona.....	25
Figura 6-	Rota de degradação da dipirona.....	27
Figura 7-	Produção de comprimidos.....	30
Figura 8 -	Aspecto visual do Simlilar 2.....	40
Figura 9-	Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Referência R.....	42
Figura 10-	Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Genérico 1.....	43
Figura 11-	Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Genérico 2.....	43
Figura 12-	Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Similar 1.....	43
Figura 13-	Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Similar 2.....	44
Figura 14-	Resultado do teor de dipirona na amostra.....	45
Figura 15-	Curva padrão de dipirona em ácido clorídrico.....	47
Figura 16-	Resultado do teste de dissolução.....	48

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1-	Classes de adjuvantes mais usados em comprimidos com seus exemplos e funções.....	31
Quadro 2-	Teste de identificação.....	41
Tabela 1-	Resultado dos testes de Peso Médio.....	42
Tabela 2-	Volumes gastos na titulação e resultado do doseamento.....	45
Tabela 3-	Resultado do teste de desintegração.....	46
Tabela 4-	Resultado do teste de dissolução.....	47
Tabela 5-	Resultado do teste de dureza.....	49
Tabela 6-	Resultado do teste de friabilidade.....	50
Tabela 7-	Resultado do teste de uniformidade doses unitárias.....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido Aracdônico
AAA	4-acetil-aminopirina
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Ac.	Ácido
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
AMP	Monofosfato Cíclico de Adenosina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C-4	Carbono 4
COX	Ciclooxigenase
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
EUA	Estados Unidos da América
FAA	4-formil-amino-antipirina
FB	Farmacopeia Brasileira
G1	Genérico 1
G2	Genérico 2
h	Hora
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IP-3	Fosfatidilinositol
Kg	Quilograma
Kgf	Kilogramas força
LT	Leucotrienos
MAA	4-metil-amino-antipirina
M	Molar
mg	Miligramas
min	Minuto
MIP	Medicamento Isento de Prescrição
mL	Mililitro
N	Newton
nm	Nanômetros
NMDA	alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico
PG	Prostaglandina

PGE <sub>1</sub>	Prostaglandina E <sub>1</sub>
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PLA <sub>2</sub>	Fosfolipase A <sub>2</sub>
R	Referência
rpm	Rotações por minuto
S1	Similar 1
S2	Similar 2
SI	Solução Indicadora
SV	Solução Volumétrica
TX	Tromboxano
UV	Ultravioleta visível
VA	Valor de Aceitação
µg	Microgramas

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
$<$	Menor que
$\geq$	Maior ou igual
$\text{\textcircled{R}}$	Marca registrada
$\pm$	Mais ou menos
$\lambda$	Comprimento de onda

## SUMÁRIO

<b>1</b>	- <b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	- <b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	- <b>Objetivo geral.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2</b>	- <b>Objetivo específico.....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	- <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	- <b>Febre, dor e inflamação.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2</b>	- <b>Dipirona sódica.....</b>	<b>20</b>
3.2.1	- Generalidades.....	20
3.2.2	- Farmacologia.....	22
3.2.3	- Formas farmacêuticas.....	23
3.2.4	- Características físico-químicas.....	24
3.2.5	- Estabilidade.....	25
<b>3.3</b>	- <b>Forma farmacêutica comprimido.....</b>	<b>27</b>
3.3.1	- Produção e tecnologia.....	29
3.3.2	- Características de qualidade.....	32
3.3.3	- Controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas.....	32
3.3.3.1	- Identificação do princípio ativo.....	33
3.3.3.2	- Determinação de peso médio.....	33
3.3.3.3	- Doseamento clássico.....	33
3.3.3.4	- Teste de desintegração.....	34
3.3.3.5	- Teste de dissolução.....	34
3.3.3.6	- Teste de dureza.....	34
3.3.3.7	- Teste de friabilidade.....	35
3.3.3.8	- Uniformidade de dose unitária.....	35
<b>4</b>	- <b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	- <b>Material.....</b>	<b>36</b>
4.1.1	- Padrão.....	36
4.1.2	- Amostras.....	36
4.1.3	- Reagentes.....	36
4.1.4	- Equipamentos e acessórios.....	36
<b>4.2</b>	- <b>Métodos.....</b>	<b>37</b>
4.2.1	- Seleção das amostras.....	37

4.2.2	-	Análise físico-química dos comprimidos.....	37
4.2.2.1	-	Identificação do princípio ativo.....	37
4.2.2.2	-	Determinação de peso médio.....	37
4.2.2.3	-	Doseamento clássico.....	38
4.2.2.4	-	Teste de desintegração.....	38
4.2.2.5	-	Teste de dissolução.....	38
4.2.2.6	-	Teste de dureza.....	39
4.2.2.7	-	Teste de friabilidade.....	39
4.2.2.8	-	Uniformidade de dose unitária.....	39
<b>5</b>	-	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>5.1</b>	-	<b>Identificação do princípio ativo.....</b>	<b>41</b>
<b>5.2</b>	-	<b>Determinação de peso médio.....</b>	<b>41</b>
<b>5.3</b>	-	<b>Doseamento clássico.....</b>	<b>44</b>
<b>5.4</b>	-	<b>Teste de desintegração.....</b>	<b>46</b>
<b>5.5</b>	-	<b>Teste de dissolução.....</b>	<b>46</b>
<b>5.6</b>	-	<b>Teste de dureza.....</b>	<b>48</b>
<b>5.7</b>	-	<b>Teste de friabilidade.....</b>	<b>49</b>
<b>5.8</b>	-	<b>Uniformidade de dose unitária.....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	-	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	-	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
		<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>54</b>
		<b>ANEXOS.....</b>	<b>59</b>



## 1 – INTRODUÇÃO

A dipirona é um derivado pirazolônico que possui, reconhecidamente, ações analgésicas e antipiréticas, sendo classificado com um antiinflamatório não esteroidal (AINE) fraco (SILVA, 2006; ZUKOWSKI e KOTFIS, 2009 e WEINERT et al., 2007). O seu uso é restrito nos Estados Unidos da América (EUA) e em alguns países da Europa por estar associada a casos de toxicidade relacionados à discrasias sanguíneas (KNAPPMANN e MELO, 2010), enquanto que no Brasil é usada de forma abusiva e indiscriminada, sendo encontrada no mercado sob diversos nomes comerciais, como princípio ativo único ou em associações (KÖHLER et al., 2009). A dipirona apresenta grande importância na prática clínica no Brasil. É um dos medicamentos recomendados para o tratamento dos sintomas da dengue. Atualmente, faz parte da lista de medicamentos do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde. Por ser um Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) de baixo custo, sua procura pela população para tratamento de febres e neuralgias é grande (KNAPPMANN e MELO, 2010).

O Brasil é um dos maiores mercados de fármacos e medicamentos do mundo e a indústria nacional lidera as vendas no mercado interno e reforça os investimentos em pesquisa, respaldada pela força dos genéricos instituídos em 1999 pela lei 9.787/99 (IMS Health, 2012; BRASIL, 1999). Em 2011 o mercado farmacêutico brasileiro de varejo cresceu 19 por cento e atingiu a marca de cerca de R\$38 bilhões de reais em vendas, além disso, as projeções para os próximos cinco anos indicam a continuidade da expansão do mercado. O crescimento notável do mercado brasileiro pode ser explicado por tendência recente verificada em vários países, o aumento relativo dos gastos com medicamentos frente aos gastos com demais bens (NISHIJIMA, 2008).

Uma competitividade saudável entre empresas que produzem e vendem medicamentos tem tido, nos países desenvolvidos, participação expressiva na redução de custos, desde que possa ser regulada particularmente no que concerne à garantia de qualidade. No entanto, defronta-se na prática com grande carência de uniformização do cumprimento das exigências legais e técnicas e, ainda, com a insuficiência de meios para sua operacionalização. Isso ocorre de forma semelhante no mercado brasileiro com extrema heterogeneidade da qualidade do parque industrial de medicamentos (LUIZA, 1999).

Com relação aos medicamentos, as exigências estabelecidas para que se atinjam os requisitos de qualidade são bastante rígidas. No Brasil, além de fazer respeitar os padrões internacionais, o Ministério da Saúde por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA) é responsável por uma série de normas legais que estabelecem os requisitos mínimos para que a indústria farmacêutica possa produzir medicamentos de qualidade, em adição, a ANVISA é também responsável pela fiscalização da observância a essas normas por parte da indústria. (CARVALHO, ACCIOLY e RAFFIN, 2006)

A qualidade de um produto pode ser considerada como um conjunto de características e propriedades que o tornam satisfatório para o atendimento às necessidades dos consumidores. Em vista disso, a avaliação da qualidade dos medicamentos na indústria farmacêutica representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas (LOCHINI, BARIN e TAVANTI, 2007). Pois um medicamento que não atenda as normas de qualidade pode gerar um conjunto de atribuições para a empresa, que vão desde os prejuízos decorrentes do retrabalho, a perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Para o paciente, a falta de qualidade do medicamento ocasiona sérios transtornos como, por exemplo, o comprometimento da sua saúde (LIMA et al., 2011).

Nos dias atuais, mesmo com todos os avanços obtidos durante anos de pesquisas e com toda uma legislação vigente para produção, distribuição, armazenamento e comercialização, os medicamentos produzidos ainda sofrem desvios de qualidade. Camargo et al. (2011), Knappmann et al. (2010), Köhler et al. (2009) e Serafim et al. (2007) relatam problemas de qualidade em algumas apresentações de dipirona comercializadas pelo Brasil. Uma das principais preocupações nesse sentido, esta relacionada com os possíveis danos que podem levar aos usuários em busca de tratamento.

O município de Cuité localiza-se na Mesorregião do Agreste Paraibano e Microrregião do Curimataú Ocidental. Sua população é estimada em 19.950 habitantes e sua área territorial 742 km<sup>2</sup> (IBGE, 2010). Segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde de Cuité-PB além da farmácia municipal, a cidade conta com mais outras cinco farmácias privadas e a dipirona encontra-se entre os medicamentos mais consumidos na rede pública de saúde (CUITÈ, 2012).

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 – Objetivo geral**

Avaliar a qualidade de comprimidos de dipirona disponíveis nas farmácias da cidade de Cuité-PB segundo parâmetros descritos na Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

### **2.2 – Objetivos Específicos**

- Selecionar as principais marcas de dipirona disponíveis nas farmácias do município de Cuité-PB para análise;
- Realizar os testes físico-químicos de aspecto visual, identificação, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento e dissolução;
- Avaliar o resultado dos testes segundo parâmetros farmacopéicos;
- Comparar a qualidade dos medicamentos de referência, genéricos e similares.

### 3 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 – Febre, dor e inflamação

Febre, que significa uma temperatura corporal acima da faixa normal de variação, pode ser causada por anormalidades no cérebro propriamente dito ou por substâncias tóxicas que afetam os centros reguladores da temperatura. Algumas causas da febre (e também das temperaturas subnormais) são apresentadas na Figura 1. Elas incluem doenças bacterianas, tumores cerebrais e condições ambientais que podem resultar em uma internação (GUYTON e HALL, 2006).

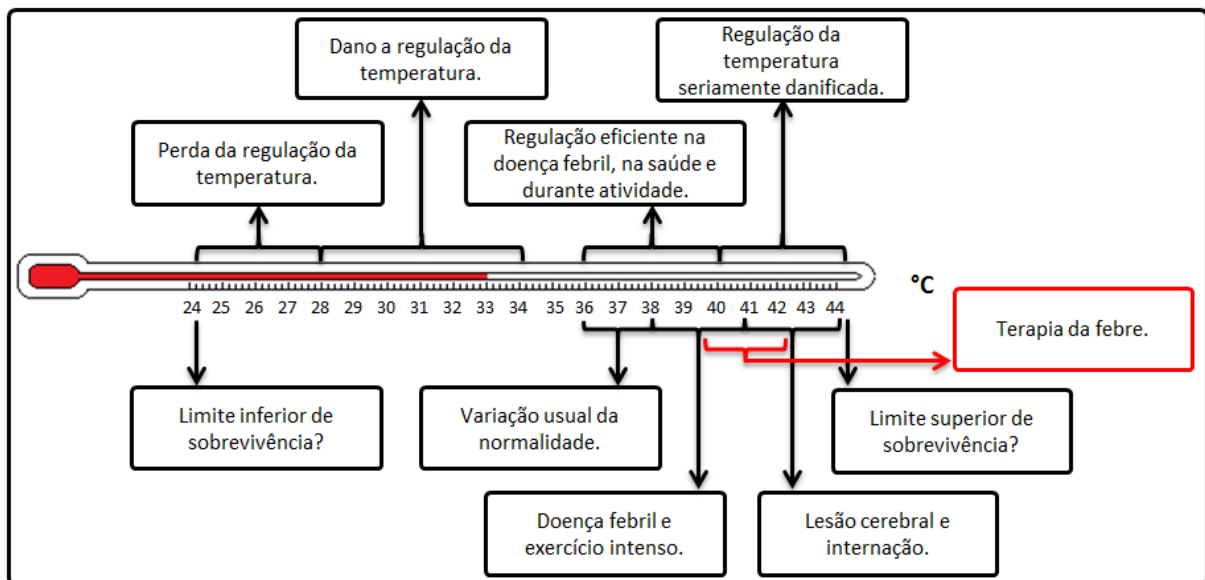


Figura 1: Variação da temperatura “central” de uma pessoa normal. Fonte: redesenhada de Guyton e Hall (2006).

A regulação da temperatura corporal requer um equilíbrio delicado entre a produção e a perda de calor; o hipotálamo regula o ponto de configuração no qual a temperatura corporal é mantida (GOODMAN & GILMAN, 2006). As aferições têm demonstrado faixas de temperaturas normais ou subfebris que variam entre 36,0 e 37,9 °C. Quando a temperatura corporal se eleva acima dos 40,5 °C, muitas células se danificam (MAGNI, SCHEFFER e BRUNIARA, 2011).

O processo inflamatório corresponde a uma resposta a uma lesão, a qual pode ser provocada por diferentes agentes (ex. infecções, ação de anticorpos ou traumas). O processo inflamatório pode ser dividido em três etapas (MURI, SPOSITO e METSAVAHT, 2009):

- Fase aguda, caracterizada por uma vasodilatação local e uma permeabilidade capilar aumentada;

- Fase subaguda caracterizada pela infiltração de leucócitos e células fagocitárias;
- E fase crônica proliferativa onde ocorre a degeneração do tecido e fibrose.

Uma lesão tissular periférica leva à liberação de mediadores químicos (ex. citocinas, histamina, bradicininas, serotonina, eicosanóides e radicais livres). Estes promovem e facilitam a transmissão dolorosa levando à hiperalgesia. Ocorrem, também, alterações inflamatórias com os sintomas de calor, rubor, dor e edema, além da liberação de neurotransmissores excitatórios (ex. aspartato, glutamato e substância P) (SERHAN e CHIANG, 2004).

Em nível central, os neurotransmissores citados são liberados na medula espinhal e ativam os receptores NMDA (ativados por alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), provocam a atuação de 2º mensageiros (tais como, fosfolipase C, adenosina monofosfato cíclico (AMPc), fosfatidilinositol (IP-3)), promovem a abertura dos canais de cálcio aumentando o influxo destes íons para o interior das membranas celulares, além de estimular a formação de oncogenes (RANG e DALE, 2006).

Os eicosanóides, um dos mais importantes mediadores do processo inflamatório, são formados a partir do Ácido Araquidônico (AA), liberado dos fosfolípidios de membranas celulares pela ação da enzima fosfolipase A2 (PLA2). O AA serve de substrato para quatro grupos de enzimas: ciclooxigenase (COX), 5-lipoxigenase, 12-lipoxigenase e 15-lipoxigenase. Através de uma série de reações em cascata são formados os mediadores pró-inflamatórios: prostaglandinas (PG), tromboxanas (TX) e leucotrienos (LT) (Figura 2) (SERHAN e CHIANG, 2004).

Em 1991, evidenciou-se a existência de duas isoformas da enzima ciclooxigenase, designadas ciclooxigenase 1 (COX-1) e ciclooxigenase 2 (COX-2), codificadas por diferentes genes, com estruturas químicas similares, 60% de homologia na sequência de aminoácidos e padrões singulares de expressão. A isoforma COX-1 é expressa de forma constitutiva (constante) na maioria dos tecidos; enquanto a COX-2 é induzida nas inflamações. A COX-1 é essencial para a manutenção do estado fisiológico normal de muitos tecidos, incluindo a proteção da mucosa gastrointestinal; controle do fluxo sanguíneo renal; homeostasia; respostas autoimunes; funções pulmonares e do sistema nervoso central; cardiovasculares e reprodutivas. A COX-2, induzida na inflamação por vários estímulos - como citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento -, origina prostaglandinas indutoras, que contribuem ao desenvolvimento do edema, rubor, febre e hiperalgesia. A COX-2 se expressa também nas células vasculares endoteliais normais, que secretam prostaciclina em resposta ao estresse de

cisalhamento. O bloqueio da COX-2 resulta em inibição da síntese de prostaciclina (BATLOUNI, 2010).

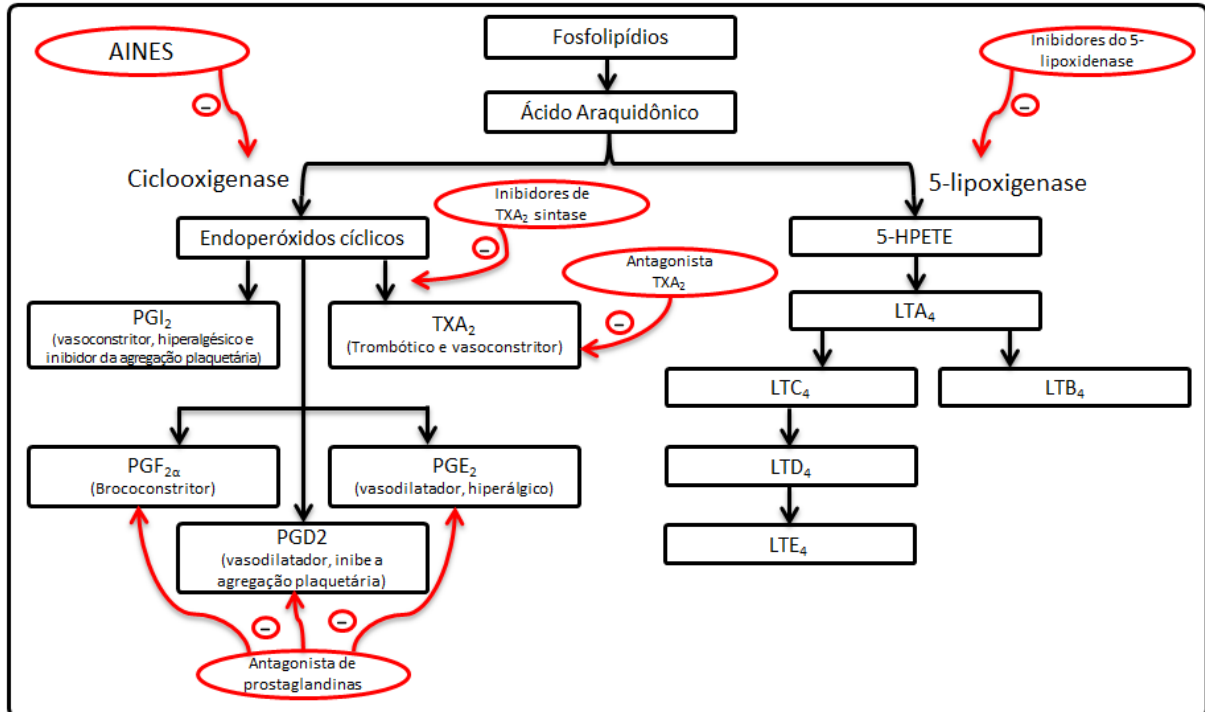


Figura 2: Cascata simplificada do ácido araquidônico mostrando os eicosanoides e suas funções fisiológicas. Fonte: Adaptada de Serhan e Chiang (2004).

Algumas prostaglandinas sensibilizam terminais nervosos nociceptores aferentes a mediadores como a bradicinina. Assim, na presença de PGE<sub>1</sub> ou PGE<sub>2</sub> vão ser sentidas dores até mesmo em concentrações de mediadores inflamatórios, como 5-hidroxitriptamina ou bradicinina, que são demasiado baixos para causar dor por si só (RANG E DALE, 2005).

## 3.2 – Dipirona sódica

### 3.2.1 – Generalidades

A dipirona pertence à família das pirazolonas, as substâncias mais antigas obtidas por síntese farmacêutica. A antipirina foi a primeira a ser obtida em 1883, por Fischer, Knorr e Filehne. A atividade terapêutica da antipirina (fenazona) foi incrementada pela substituição de um radical isopropil, por um hidrogênio no carbono 4 (C-4) produzindo a propilfenazona (Figura 3), o que melhorou as propriedades antipirética e analgésica. A substituição do grupo dimetilamino por radical isopropil, da propilfenazona, resultou na aminofenazona, mais referenciada como aminopirina ou amidopirina; cuja desvantagem é ter relativa insolubilidade

na água. Pela ação analgésica e antipirética, muito similar aos salicilatos, a amidopirina foi introduzida no mercado em 1897. A pesquisa por um composto mais solúvel levou à produção da dipirona, o sal sódico antipirinil-metilaminometano-sulfônico, na Alemanha. Em 1921, a dipirona por apresentar maior tolerância e ação farmacológica foi introduzida comercialmente sendo utilizada no Brasil, em 1922, com o nome de Novalgina<sup>®</sup> (DIOGO, 2003; BROGDEN, 1986).

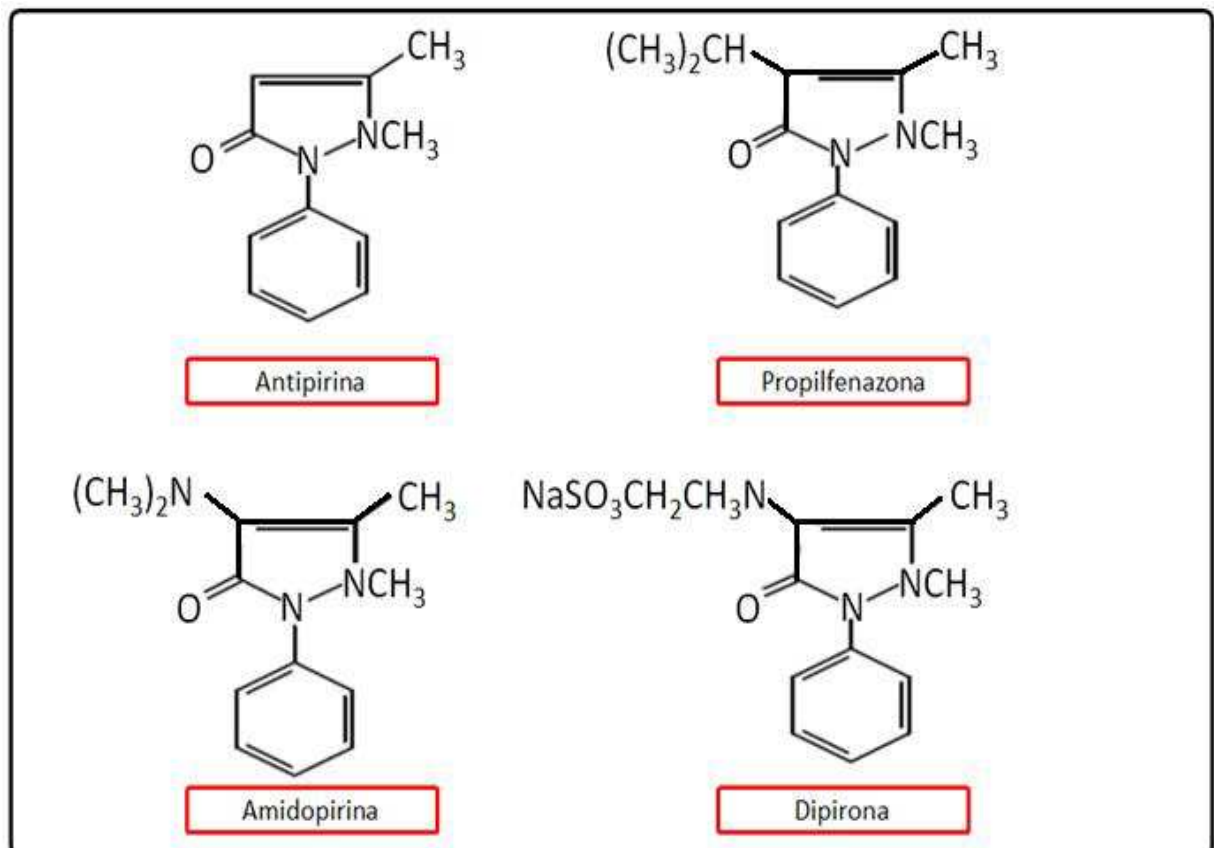


Figura 3: Fórmula estrutural dos derivados da pirazolona: antipirina, propilfenazona, amidopirina e dipirona. Fonte: adaptado de Diogo (2003).

A dipirona continua sendo prescrita na Rússia, Brasil, Índia e em muitos outros países sul-americanos, caribenhos, africanos e asiáticos. Dipirona é o principal analgésico da terapêutica brasileira ocupando 31,8% do mercado; o paracetamol 29,7%; Ácido acetilsalicílico em terceiro lugar, com 27,1. A dipirona é o analgésico de preferência em 50% dos usuários de hospitais públicos em São Paulo. A maior parte das vendas (em torno de 80%) ocorre sem prescrição médica, representando um papel importante na condenável automedicação (VALE, 2006).

### 3.2.2 – Farmacologia

Em estudos farmacológicos, dipirona tem mostrado atividades antiinflamatória, analgésica e antipirética. Como outros AINES seu modo de ação não é conhecido, mas sabe-se que é hábil na inibição da síntese de prostaglandinas, pois compete com o ácido araquidônico pela ligação com a cicloxigenase, como mostra a Figura 2 (COX-1 e COX-2), resultando numa diminuição da produção destas e evitando assim sensibilização (hiperalgesia primária) de receptores periféricos de dor e produzindo antialgesia (KNAPPMANN, 2010).

Também apresentam ação antinociceptiva central, pois há cicloxigenases na medula espinhal, as quais têm sido implicadas em sensibilização central, com mudança de limiar de excitabilidade de neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Nesse fenômeno, a aplicação de estímulo semelhante ao inicial desencadeia resposta amplificada e de duração mais longa. Por estar envolvido na atividade antiinflamatória, tem boa contribuição na eficácia do alívio da dor causada pela inflamação. No controle de febre, todos esses fármacos têm igual eficácia clínica. Paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno suprimem a resposta febril por meio de inibição de síntese de prostaglandina E2 (PGE2), na área pré-óptica hipotalâmica e órgãos circunventriculares adjacentes, a qual fora estimulada por pirógenos endógenos (esses, por sua vez, estimulados por pirógenos exógenos). PGE2 aumenta a AMPc, elevando o ponto de equilíbrio do centro termorregulador hipotalâmico. Isso estimula produção de calor, por meio de tremores, e sua conservação, por vasoconstrição. Aqueles fármacos promovem retorno do ponto de equilíbrio ao normal (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

Por outro lado, existe evidência de que a ativação da via óxido nítrico-GMP cíclico-canais de potássio também intervém no relaxamento do músculo liso, o que poderia explicar o efeito antiespasmódico que se observa com a dipirona (HERRERA, 2004).

O comportamento farmacocinético da dipirona verifica-se que o fármaco é rápida e totalmente absorvido pela mucosa gastrointestinal, atingindo concentrações séricas máximas ( $13,5 \text{ ug.ml}^{-1}$ ) 30 a 90 minutos após a administração. Além disso, distribui-se uniformemente nos diferentes tecidos e órgãos e apresenta valores de tempos de meia-vida sérica e urinária de 7 e 10 horas, respectivamente. A excreção processa-se essencialmente por via urinária (cerca de 90%). Tanto o fármaco matriz quanto seus metabólitos ligam-se fracamente a proteínas plasmáticas. (KOROLKOVAS, 2011; LOBO, 1989). A biotransformação com formação de alguns metabólitos ativos é hepática e dentre ele 4 destacam-se 4-metil-amino-antipirina (4-MAA) mais potente do que a dipirona, 4-amino-antipirina (4-AA) ativo, 4-acetil-amino-



antipirina (AAA) e 4-formil-amino-antipirina (FAA) pouco ativos. Hidrólise hepática não-enzimática determina a formação do metabólito 4-MAA que é metabolizado por dimetilação em AAA e, por oxidação, a FAA. Nenhum desses metabólitos liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, sendo predominantemente excretados pelo rim (VALE, 2006).

Dipirona é usada em estados de dor, febre e espasmos como analgésico, antipirético e antiespasmódico (HERRERA, 2004). É contra-indicada em casos de discrasias sanguíneas, supressão da medula óssea, hipersensibilidade à dipirona sódica, hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros antiinflamatórios não-esteroides e crianças com menos de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

A dipirona pode causar anemia hemolítica, anemia aplástica, anafilaxia e graves reações cutâneas, além de broncoespasmo, náusea, vômito, irritação gástrica, sonolência, cefaleia, hipotensão, vasculite, síndrome de Lyell e síndrome de Stevens-Johnson e diaforese. (KOROLKOVAS, 2011). A agranulocitose induzida através de provável mecanismo imunológico (SILVA, 2006), reação adversa impossível de ser prevista, não dependente de dose e em potência fatal, ocorre após uso breve, prolongado ou intermitente. É reação rara, havendo variedade geográfica para sua incidência. Cálculos realizados com base em dados disponíveis sugerem que o uso de dipirona relaciona-se com pelo menos 7.000 casos de agranulocitose por ano no mundo. Estudo multinacional de casos e controles estimou incidência de anemia aplástica e agranulocitose em países da América Latina, encontrando incidência total de 0,38 casos por milhão, por ano. A dipirona não parece estar associada a maior risco (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

### 3.2.3 – Formas farmacêuticas

É comercializada principalmente na forma sódica (solução oral, injetável e comprimidos) sendo que 80% das vendas são feitas sem prescrição médica. Existem no país cerca de 125 produtos à base de dipirona, sendo 71 em associação a outras substâncias (MARCOLINO JR, BONIFÁCIO e FATIBELLO FILHO, 2005).

Nomes Comerciais mais comuns dentre uma centena de produtos (genérico e similar) que têm por base a dipirona (VALE, 2006):

- Dipirona sódica: Algirona, Anador, Analgesil, Dipimed, Dipiran, Dipirona Sódica (genérico), Diprin, Doralex, , Magnopyrol, , Nofrebrin, Novalgina® e etc.
- Associações: Besodin; Doraldina; Doriless; Gripin; Neosaldina®; Sedalex; Sedol e etc.

### 3.2.4 – Características físico-químicas

A dipirona é o Sal de sódio do ácido 1-[(2,3-diidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino] metanossulfônico hidratado, atribuindo-se-lhe outras designações como novaminsulfonato de sódio, metampirona, analgina, metamizol ou sulpirina. Ocorrendo normalmente sob a forma mono-hidratada, à qual corresponde a fórmula empírica  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$  e a massa molecular 351,35 g/mol, apresenta a seguinte estrutura (Figura 4) (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010; LOBO, 1989):

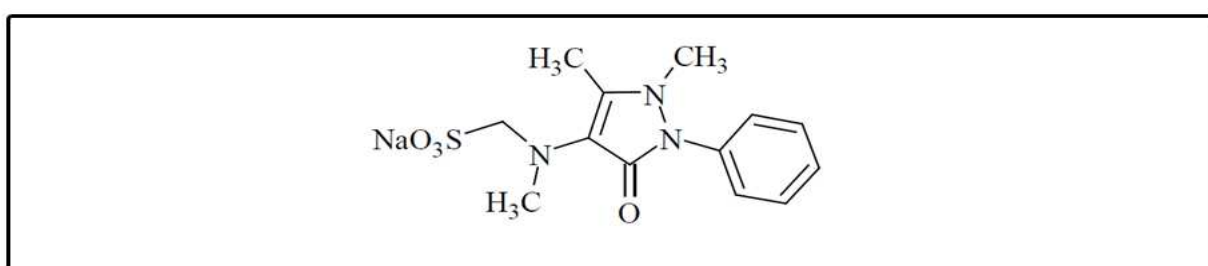


Figura 4: Estrutura química da dipirona. Fonte: Farmacopéia Brasileira (2010).

Este fármaco é encontrado principalmente como um pó cristalino, quase branco e inodoro, cuja a solubilidade decresce à medida que diminui a polaridade dos solventes utilizados: solúvel em água, pouco solúvel em metanol e praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010; KOROLCOVAS, 2008).

Após aquecimento à fervura, em meio ácido, desenvolvem-se cheiros sulfuroso e a formaldeído. Devido às suas características estruturais, reage com grande parte dos reagentes gerais de alcalóides, quer os iodados, como o iodomercurato de potássio, quer os poliácidos minerais complexos e os ácidos sulfônicos orgânicos, como os ácidos fosfomolibdicoe 1,2-naftoquinona-4-sulfônico, respectivamente. Além disso, forma também compostos corados com alguns reagentes cromáticos dos alcalóides, como o p-dimetilaminocinamaldeído. Reage com os nitritos e é oxidada pelos metais pesados, como o ferro e o cobre, e pelos halogéneos, como o iodo e o bromo. De igual modo, também as enzimas oxidantes a decompõem, conhecendo-se a incompatibilidade que apresenta ao ser adicionado a mucilagens de goma arábica preparadas a frio (LOBO, 1989).

Há vários processos de síntese da dipirona. Um deles consiste em partir da 4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona (I). Esta, condensada com benzaldeído, fornece a base de Schiff correspondente (II) que, por hidrogenação catalítica, forma a 4-benzilamino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona (III). Submetendo-se à hidrogenação catalítica (Ni) em

presença de formaldeído, obtêm-se o intermediário (IV) que, sem ser isolado, é desbenzilado cataliticamente a noraminofenazona (V). Tratada com formaldeído e bissulfito sódico, originando a dipirona (Figura 5) (KOROLKOVAS, 2008).

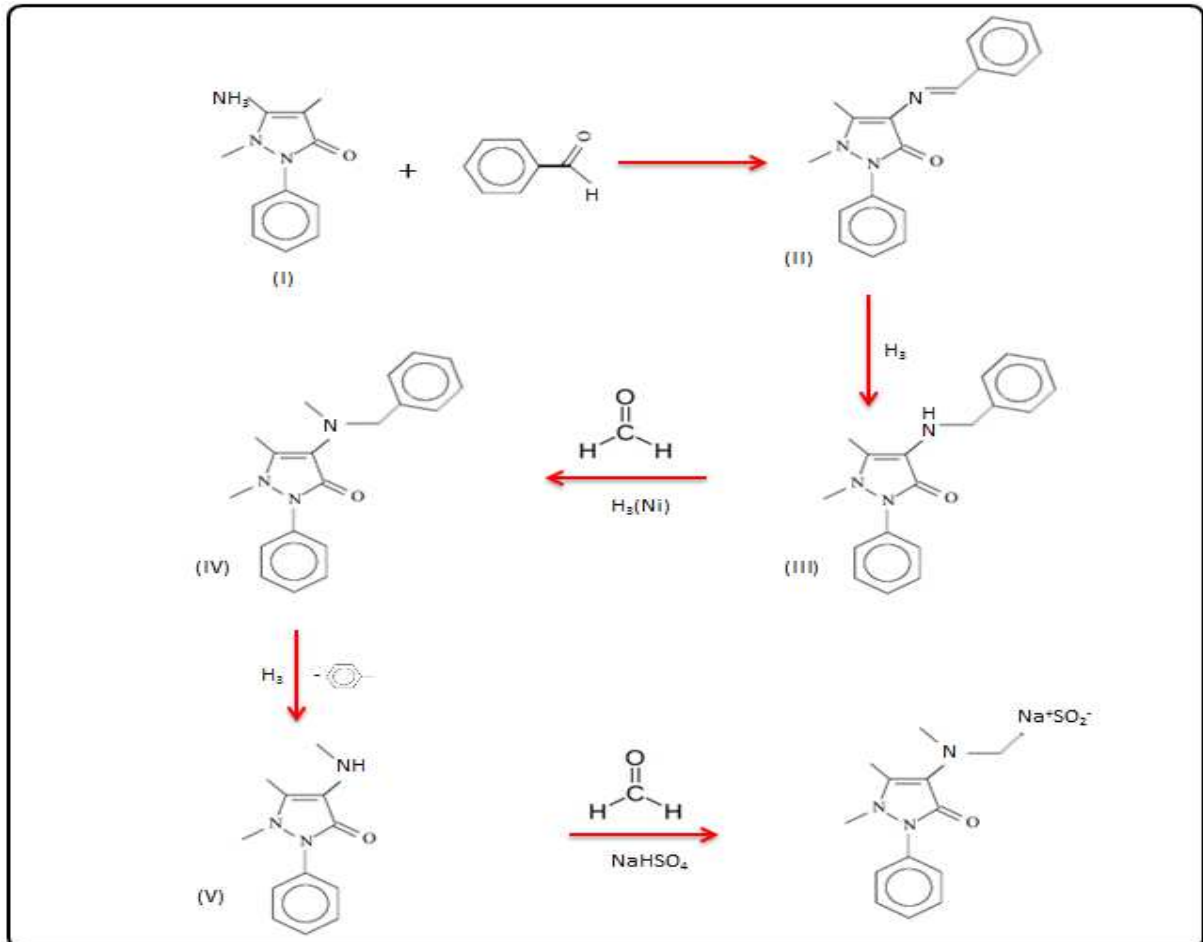


Figura 5: Síntese da dipirona. Fonte: Korolkovas (2008).

Algumas destas reações citadas constituem o fundamento do método de doseamento proposto pela Farmacopéia Brasileira, que preconiza a iodimetria para a determinação quantitativa da dipirona sódica (matéria-prima). A titulação iodimétrica da dipirona está baseada na oxidação, em meio ácido, do grupo metanossulfônico a sulfato, de acordo com a reação (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010 e PEREIRA, 2002).

### 3.2.5 – Estabilidade

Os fármacos podem ter sua estabilidade afetada por processos destrutivos, tanto na hidrólise, no qual os mesmos interagem com moléculas de água formando produtos com composição química diferente quanto à oxidação, que destroem muitos tipos de moléculas do

fármaco, ocorrendo alteração na sua cor, propriedades organolépticas e precipitação. O processo de hidrólise provavelmente é a principal causa de decomposição do fármaco, uma vez que grande número de princípios ativos é formado por ésteres ou contém outros grupamentos como amidas substituídas e lactonas, que são suscetíveis ao processo hidrolítico (SERAFIM, 2007).

Outros processos destrutivos, como a polimerização, descarboxilação química e desaminação nas preparações farmacêuticas também podem ocorrer. A instabilidade das formulações farmacêuticas pode ser detectada em casos de mudança na aparência física, cor, odor, gosto ou textura; em outros casos podem ocorrer alterações químicas, que não são aparentes e que só podem ser verificadas por análise química (GENNARO, 2000).

Os derivados pirazólicos alteram-se habitualmente por via oxidativa. Obtida com a finalidade de aumentar a hidrofília do piramido, a dipirona é um derivado pirazólicometilsulfonado, degradando-se, por isso, segundo os dois mecanismos que ocorrem com maior frequência nos produtos farmacêuticos: a oxidação e a hidrólise (LOBO, 1989).

A dipirona na forma sólida pode ser oxidada a 4-formilaminoantipirina (IV). Em soluções ácidas, a dipirona é transformada em 4-formilmetilaminoantipirina (V). Em soluções aquosas neutras, a dipirona está em equilíbrio com hidroximetanossulfonato de sódio e 4-metilaminoantipirina (I). Este último composto pode ser oxidado e hidrolisado por 02 (duas) possíveis vias. Uma delas leva ao ácido metilrubazônico (VIII), através da 4-aminoantipirina (II) e iminobisantipirina (VII). A outra via alternativa leva a bismetilantipirina (VI) obtida da reação entre os compostos I e V. Um outro possível composto de degradação ocorre, na estocagem prolongada, o 4-hidroxiantipirina (III). Os compostos I e II foram identificados como os dois principais produtos de degradação, em soluções injetáveis de dipirona. Os dois produtos de degradação majoritários observados na decomposição da dipirona, em fase sólida são: a 4-hidroxiantipirina (III) e a 4-formilaminoantipirina (IV), estes compostos são os de maior relevância no estudo da estabilidade de comprimidos e demais formas sólidas (Figura 6) (DIOGO, 2003).

Segundo Lobo (1989) a estabilidade da dipirona no estado sólido foi estudada, provocando a degradação acelerada do produto por aquecimento e manutenção em atmosfera de oxigênio contendo diferentes percentagens de umidade. O fármaco mantém-se praticamente inalterado em atmosfera anidra e apresenta graus de hidrólise e oxidação cada vez maiores à medida que aumenta o teor de umidade presente no meio ambiente.

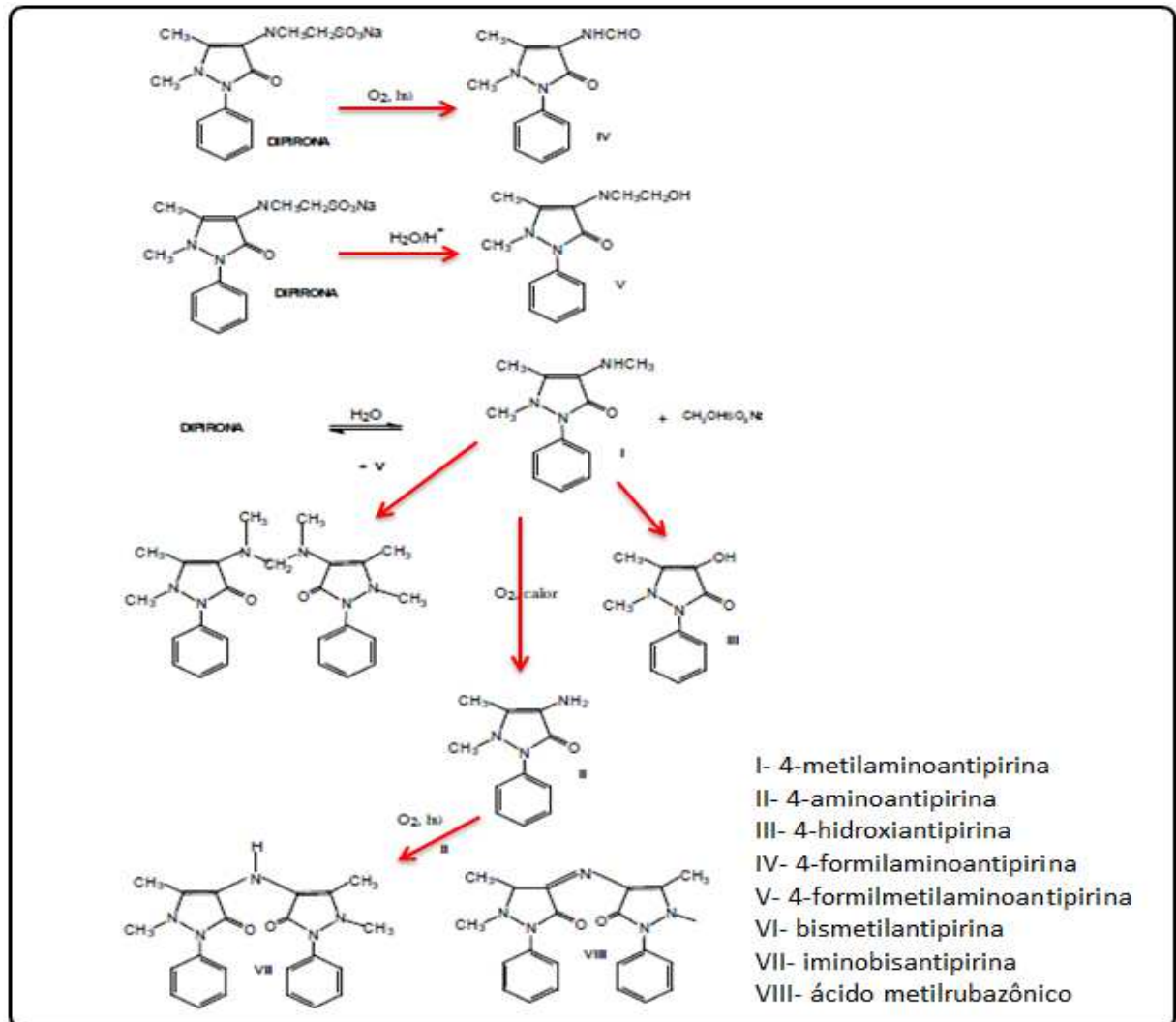


Figura 6: Rota de degradação da dipirona. Fonte: Diogo (2003).

Os materiais de embalagem dos medicamentos devem possuir algumas características clássicas: resistência física, ser leve e o menos volumoso possível, ser impermeável aos constituintes do medicamento, isolar o medicamento dos fatores externos que podem prejudicar a sua conservação (ar, luz e umidade), ser inerte em relação ao seu conteúdo, as trocas (dissolução ou reações químicas) entre o recipiente e conteúdo devem ser quase inexistentes e absolutamente inócuos (SILVA, 2011). Como preconiza a Farmacopeia Brasileira 5ª edição a dipirona deve ser armazenada em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

### 3.3 – Forma farmacêutica comprimido

Comprimidos são preparações farmacêuticas sólidas contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes

uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e podendo ou não encontrar-se envolvidos por revestimentos especiais, tomando, nesse caso, a designação de drágeas (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2000; FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010; PRISTA, 2011).

A via de administração mais frequente para os fármacos é a oral. Embora alguns sejam destinados à dissolução na boca, a maior parte deles é deglutida. Destes, a maioria é administrada para que tenha efeitos sistêmicos que sobrevivem depois da absorção a partir das várias superfícies ao longo do trato gastrointestinal. Em comparação com outras vias alternativas, a oral é considerada o meio mais natural, simples, conveniente e seguro de administração de fármacos. Os fármacos são administrados por esta via numa grande variedade de formas farmacêuticas, sendo as mais populares: comprimidos, cápsulas, suspensões e soluções. Os comprimidos são muito usados desde o fim do século XIX e sua popularidade persiste (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2000; FERNANDES, 2003).

Os comprimidos permanecem como forma farmacêutica pelas seguintes vantagens oferecidas (GENNARO et al., 2000; PRISTA, 2011; (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001):

- Para o fabricante como a simplicidade e economia na preparação, estabilidade e conveniência da embalagem, envio e distribuição;
- Para o paciente como a segurança da dosagem, tamanho reduzido, facilidade de ser carregado, suavidade de gosto, facilidade de administração, precisão da dosagem, conservação geralmente ilimitada ou pelo menos muito melhor do que a apresentada pelas soluções, economia e boa apresentação.

Como desvantagens de comprimidos podem-se mencionar as seguintes (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001):

- Alguns fármacos são de compressão difícil formando compactos pouco densos em consequência da sua natureza amorfa, floculenta ou da sua densidade reduzida,
- Fármacos dificilmente molháveis, com perfis de dissolução desfavoráveis, usados em doses moderadas ou elevadas, absorção elevada no trato gastrointestinal ou, qualquer combinação destas características, pode tornar a formulação difícil, ou mesmo impossível de modo a produzirem-se comprimidos a partir destes fármacos que proporcionem uma biodisponibilidade adequada do fármaco,
- Fármacos com sabor amargo, com cheiro desagradável ou, fármacos sensíveis ao oxigênio ou a umidade atmosférica podem necessitar de serem encapsulados ou de

sofrerem qualquer proteção antes da compressão, tal como um revestimento pelicular, se for possível. Nesses casos a cápsula, como forma farmacêutica, pode oferecer a solução melhor e mais econômica.

Nesse contexto a tecnologia farmacêutica entra com o objetivo de desenvolver novas técnicas de produção, equipamentos e excipientes, resolvendo problemas que ocorrem na formulação de comprimidos. Algumas dessas técnicas serão discutidas mais a frente.

### 3.3.1 – Produção e tecnologia

Embora uma abordagem mecânica básica da fabricação dos comprimidos tenha permanecido a mesma, a tecnologia da produção dos comprimidos passou por uma grande evolução. Esforços são feitos continuamente no sentido de se compreender mais claramente as características físicas da densidade do pó e os fatores que influenciam a disponibilidade da substância medicamentosa a partir da forma farmacêutica após a administração oral. Os equipamentos para o preparo continuam a evoluir no que se refere a rapidez de produção a à uniformidade dos comprimidos (GENNARO et al., 2000). Comprimidos podem ser obtidos por meio de três técnicas básicas: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2007). A figura 7 mostra um esquema de duas técnicas descritas mais a frente.

A granulação por via úmida é uma técnica amplamente empregada para a produção de comprimidos obtidos por compressão (GENNARO et al., 2000). As etapas requeridas são pesagem e mistura dos componentes, preparação de massa úmida, transformação da massa úmida em pellets ou grânulos, secagem, calibração do tamanho dos grânulos por tamisação, adição de lubrificantes e obtenção dos comprimidos por compressão. Pela técnica de granulação por via seca, a mistura de pós é compactada em grandes peças e posteriormente quebrada ou tem seu tamanho reduzido a grânulos. Por essa técnica, a substância ativa ou o diluente deve ter propriedades coesivas (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2007). A granulação por via seca é especialmente aplicada em materiais que se degradam em presença de umidade ou nas temperaturas elevadas usadas para a secagem dos grânulos na técnica de granulação por via úmida (PRISTA, 2011).

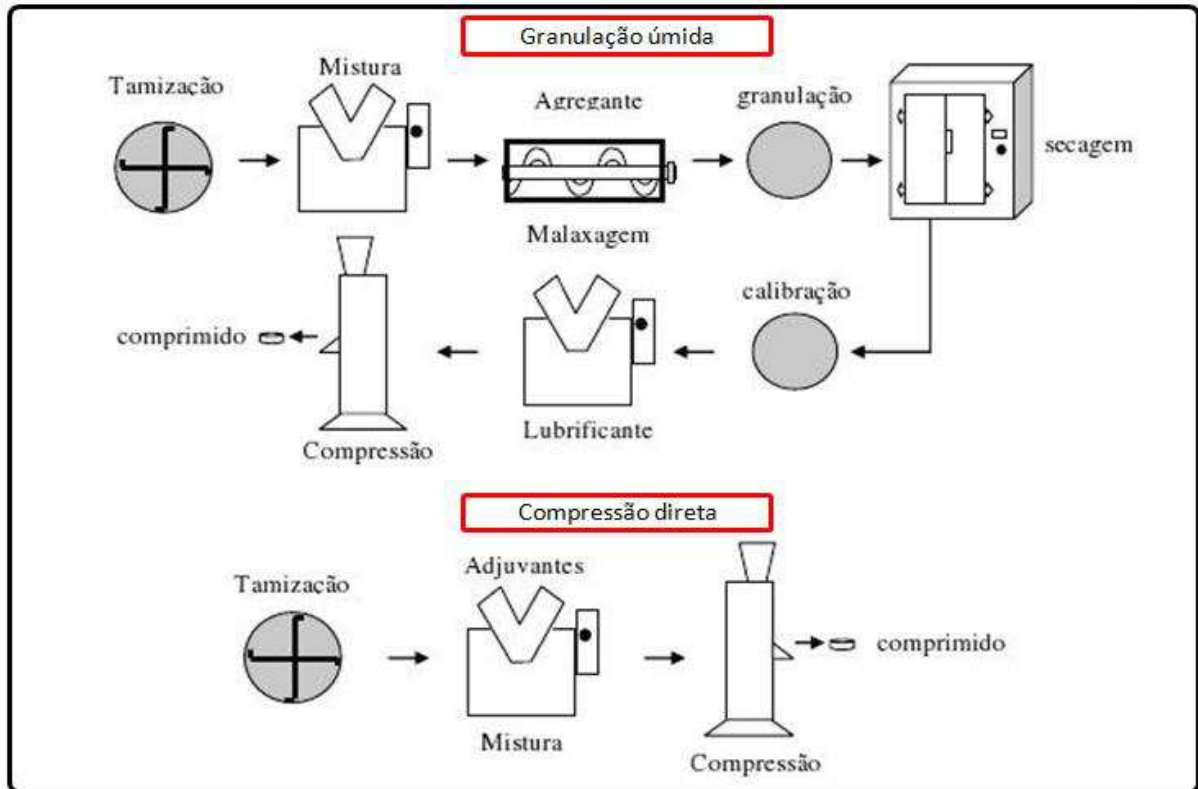


Figura 7: Produção de comprimidos. Fonte: Ansel, Popovich e Allen Jr (2007).

Algumas substâncias, como o cloreto de potássio, possuem fluxo livre e propriedades coesivas que as tornam possíveis de serem comprimidas diretamente em máquinas de comprimir, sem necessidade de granulação (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2007). Como a indústria farmacêutica vem buscando esforços no sentido de aumentar a eficácia das operações de processar os comprimidos e reduzir os custos usando menores espaços e a mínima mão-de-obra para determinada operação, esses métodos de preparação de comprimido vem ganhando cada vez mais atenção. Os meios que estão sendo usados para tornar esse método mais universalmente aplicado incluem a introdução na formulação de aditivos capazes de fornecer as características necessárias para a compressão e o uso de dispositivos movidos a força para melhorar o fluxo das misturas em pó (GENNARO et al., 2000).

Além da(s) substância(s) ativa(s), os comprimidos contêm um grande número de adjuvantes; seu papel é permitir que a operação de compressão ocorra satisfatoriamente e assegurar que os comprimidos sejam obtidos com a qualidade especificada. Dependendo da função pretendida, os adjuvantes a serem empregados nos comprimidos podem ser classificados em diferentes grupos. Contudo, um adjuvante pode influir de diversas maneiras nas propriedades de um material particulado ou comprimido, e várias substâncias usadas na formulação de comprimidos podem, por essa razão, ser entendido com multifuncionais (Quadro 1) (AULTON, 2005).



<b>Adjuvantes</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Funções</b>
<b>Material de enchimento</b>	Lactose, sacarose, glicose, manitol e celulose.	Obter comprimidos com dimensões aceitáveis aos passos de produção são requeridos limites mínimos de volume e de peso do complexo farmacêutico.
<b>Desintegrante</b>	Amido, celulose, polivinilpirrolidona cruzada, glicolato sódico de amido e carboximetilcelulose.	Assegurar que o comprimido, quando em contato com um líquido, desintegre-se em fragmentos menores, os quais promovem uma dissolução rápida do fármaco.
<b>Aglutinante ou ligantes</b>	Gelatina, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol e amido.	São adicionados à mistura fármaco-material de enchimento para assegurar que os grânulos e os comprimidos sejam formados com resistência mecânica desejada.
<b>Deslizante</b>	Sílica, estearato de magnésio e talco.	Melhorar as propriedades defluxo do material particulado.
<b>Lubrificante</b>	Estearato de magnésio, ácido esteárico, laurilsulfato de sódio e parafina líquida.	Assegurar que a formação e a ejeção do comprimido ocorra com baixa fricção entre o sólido e as partes da matriz.
<b>Antiaderente</b>	Estearato de magnésio, talco, amido e celulose.	Reduzir a adesão entre as partículas do complexo farmacêutico e as faces dos punções e, assim, prevenir a sua aderência às ferramentas de compressão.
<b>Sorventes</b>	Celulose cristalina e sílica.	Incorporar, em um estado aparentemente seco, quantidades variadas de fluidos.
<b>Aromatizantes</b>	Manita e lactose.	Impartir ao comprimido um sabor mais agradável ou mascarar um gosto ruim
<b>Corantes</b>	Amarelo alaranjado 4, anil e vermelho allura.	Auxiliar a identificação e aumentar a aderência terapêutica.

Quadro 1: Classes de adjuvantes mais usados em comprimidos com seus exemplos e funções. Fonte: Aulton (2005), Gennaro et al. (2000), Ferreira (2002)

### 3.3.2 – Características de qualidade

A qualidade de um medicamento é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. No campo da saúde, o não cumprimento das exigências e qualidades consideradas imprescindíveis podem acarretar sérias implicações como, falta de eficácia no tratamento devido à sub-dosagem terapêutica e efeitos tóxicos provocados por super doses terapêuticas (KÖHLER et al., 2009).

Os comprimidos podem ser caracterizados ou designados por uma série de especificações, que incluem o tamanho do diâmetro, a forma, a espessura, o peso, a dureza, o tempo de desintegração e as características de dissolução (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2000; GENNARO et al., 2000).

As formas farmacêuticas sólidas (comprimidos) devem apresentar estabilidade física e química, desintegrarem-se no tempo previsto, serem pouco friáveis, apresentarem integridade e superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como fissuras, falhas e contaminações. Podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2007; KÖHLER, 2009).

Um comprimido tem que ser capaz de liberar o fármaco no organismo de forma previsível e reprodutível e tem que apresentar uma estabilidade química ao longo do tempo de modo a não permitir a alteração desse fármaco. Em muitos casos esses objetivos competem entre si, isto é, na concepção de um comprimido que dê ênfase exclusivamente aos efeitos farmacológicos esperados pode levar à obtenção de um produto fisicamente inadequado, enquanto que, a concepção de um comprimido que dê ênfase só aos aspectos físicos pode levar a produção de comprimidos com efeitos terapêuticos limitados e variáveis (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

### 3.3.3 – Controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas

No Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC 17/2010 estabelece o regulamento técnico de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Neste regulamento são instituídas normas de inspeção e autoinspeção, aos órgãos de Vigilância Sanitária e aos fabricantes de medicamentos, respectivamente. Além disso, são estabelecidos os

procedimentos técnicos necessários, à garantia da qualidade dos produtos. No que se refere ao controle de qualidade é estabelecido que os métodos analíticos, empregados nos ensaios de controle de qualidade, sejam validados (BRASIL, 2010).

#### 3.3.3.1 – Identificação do princípio ativo

É um teste baseado em reações químicas de grupos funcionais importantes em insumos farmacêuticos. Os métodos clássicos de identificação de funções ou determinados grupos químicos presentes em fármacos consiste em reações que resultam em formação de precipitado, produto colorido, desprendimento de gás, descoloramento do reagente usado ou outro fenômeno qualquer facilmente perceptível. A identificação ajuda a minimizar o risco de adulteração (FERREIRA, 2002).

#### 3.3.3.2 – Determinação de peso médio

O ensaio de peso médio permite verificar se existe homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativos também distintos (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2000; GENNARO et al., 2000).

#### 3.3.3.3 – Doseamento clássico

Uma característica fundamental da qualidade em produtos farmacêuticos é o requisito da constância da dose do fármaco entre cada unidade individual do comprimido. Na prática, pequenas variações entre unidades são aceitas, e os limites para essas variações são determinados por valores-padrão na farmacopéia (AULTON, 2005).

A dosagem dos comprimidos é expressa em gramas, miligramas ou microgramas (para fármacos bastante ativos) de fármaco por comprimido sendo mencionada no rótulo da embalagem. Os compêndios oficiais ou, outros livros de referência, apresentam uma gama de dosagens aceitáveis à volta da dosagem mencionada no rótulo. Para fármacos muito potentes, usados em dose reduzida, tal como digitoxina, este intervalo é normalmente superior a 90% e inferior a 110% relativamente relacionado ao valor do rótulo. Para maioria dos outros fármacos contidos nos comprimidos em doses maiores, o intervalo de dosagens permitido é superior a 95% e inferior a 105% em relação à quantidade mencionada no rótulo (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

#### 3.3.3.4 – Teste de desintegração

Com finalidade de avaliar o processo de cedência do fármaco para comprimidos de liberação imediata seguidamente inclui um passo no qual o comprimido desintegra-se em fragmentos menores, foram desenvolvidos ensaios de desintegração cujas características são apresentadas como padrões oficiais nas farmacopéias. Normalmente não são usados para estabelecer correlação com o comportamento in vivo de comprimidos. Assim, a conformidade com as especificações não é garantia de cedência ou absorção aceitável do fármaco in vivo nem do seu efeito clínico. Ensaios de desintegração, no entanto, são úteis para verificar a importância potencial das variáveis de formulação e de processamento sobre as propriedades biofarmacêuticas de comprimidos e como procedimento de controle para avaliar a reprodutibilidade da qualidade dos comprimidos (AULTON, 2005).

#### 3.3.3.5 – Teste de dissolução

São ensaios oficiais de equivalência, aplicados a estudos de cinética de dissolução e/ou determinação do perfil de dissolução de formas farmacêuticas sólidas (GIL, 2010).

O objetivo do teste de dissolução in vitro é fornecer, tão próximo quanto possível, a previsão da biodisponibilidade do produto. A dissolução é a primeira etapa importante para a dissolução do fármaco contido em um comprimido. Vários fatores de formulação e produção afetam a desintegração e dissolução de comprimidos, incluindo o tamanho da partícula da substância ativa, a solubilidade e a higroscopicidade da formulação, o e a concentração do desintegrante, aglutinante e lubrificante, o método de produção, em especial as características de compactação dos grânulos e a força de compressão aplicada, além de outras variáveis envolvidas durante o processo. Em conjunto, esses fatores apresentam uma série de condições complexas inter-relacionadas que exercem influência sobre as características de dissolução do produto final (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2007).

#### 3.3.3.6 – Teste de dureza

O grau de dureza determina a resistência do comprimido ao esfacelamento, ao desgaste pelo atrito ou à ruptura sob condições de armazenagem, ao transporte e ao manuseamento antes de ser usado (GENNARO et al., 2000).

Segundo Prista (2011), a dureza de um comprimido é proporcional ao logarítimo da força de compressão e inversamente proporcional à porosidade daquele. Quanto maior for a força de compressão usada na produção de comprimidos, tanto menos porosos e mais duros estes se apresentarão.

#### 3.3.3.7 – Teste de friabilidade

A friabilidade de um comprimido é um grau de resistência que pode ser manifestado em relação ao choque, atrito, rolamento, agitação e flexão, sucedendo do ponto de vista prático tem particular interesse avaliar-se o grau de resistência a agitação e ao rolamento (PRISTA, 2011). O que determina a friabilidade é a porcentagem de pó perdida durante o teste (ANSEL, 2000).

#### 3.3.3.8 – Uniformidade de dose unitária

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

## 4 – MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 – Material

#### 4.1.1 – Padrão

- Foi utilizado como padrão secundário de referência a dipirona (matéria-prima) adquirido da Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA., com teor declarado de 99,4% com certificado de análise.

#### 4.1.2 – Amostras

- Foram utilizados 39 comprimidos de cada laboratório (laboratório de referência, dois genéricos de laboratórios distintos e dois similares provenientes de laboratórios distintos).

#### 4.1.3 – Reagentes

- Ácido clorídrico reagente 37%;
- Ácido clorídrico 0,1 M;
- Peróxido de hidrogênio concentrado;
- Água destilada;
- Acido acético glacial;
- Iodo 0,05 M solução volumétrica;
- Amido SI.

#### 4.1.4 – Equipamentos e acessórios

- Balança analítica Marte, mod AY220;
- Desintegrador de cápsulas e comprimidos Nova Ética, mod. 300-1;
- Dissolutor de cápsulas e comprimidos Nova Ética, mod. 299-1;
- Durômetro Nova Ética, mod. 298-DGP;
- Espectrofotômetro UV-Vis Biospectro SP – 220;

- Friabilômetro Logen, mod. LSF 3001;
- Papel filtro;
- Pinça;
- Espátula;
- Pipetas automáticas Digipet;
- Suporte universal;
- Vidrarias diversas (balões volumétricos, béqueres, bureta, erlenmayer, bastões de vidro, funis, provetas, pipetas, gral e pistilo, vidro de relógio).

## 4.2 – Métodos

### 4.2.1 – Seleção das amostras

Para a realização deste estudo foram utilizados comprimidos contendo 500 mg de dipirona de um mesmo lote de fabricação, provenientes de cinco laboratórios nacionais, obtidos em farmácias de dispensação. As amostras foram designadas como: R (referência), G1 e G2 (genérico de laboratórios distintos) e S1 e S2 (similares de laboratórios distintos).

### 4.2.2 – Análise físico-química dos comprimidos

Todos os ensaios realizados nos comprimidos seguiram a metodologia descrita na monografia deste produto contida na 5ª edição da Farmacopéia Brasileira.

#### 4.2.2.1 – Identificação do princípio ativo

Pulverizaram-se 20 comprimidos. Mediu-se 0,5 g do pó, duas gotas de peróxido de hidrogênio concentrado. Desenvolveu-se uma coloração azul, que desaparece rapidamente passando a vermelha (reação fortemente exotérmica), caracterizando a presença de dipirona.

#### 4.2.2.2 – Determinação de peso médio

Em uma balança analítica, foram medidos individualmente 20 comprimidos e determinado o peso-médio. Considerando as quantidades de princípio-ativo, a literatura

determina que a variação máxima aceitável é de  $\pm 10\%$ . Assim, não mais que cinco unidades poderiam estar fora deste limite, e nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro do valor obtido.

#### 4.2.2.3 – Doseamento clássico

Pulverizou-se 20 comprimidos de cada laboratório. Mediu-se a quantidade do pó equivalente a 0,35 g de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  e transferiu-se, quantitativamente, para erlenmeyer. Adicionou-se 25 mL de água destilada, 5 mL de ácido acético glacial e agitou-se até dispersão homogênea. Foi titulado com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15 °C, utilizando 1 mL de amido SI, como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,570 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

#### 4.2.2.4 – Teste de desintegração

Foi utilizado aparelho de desintegração de comprimidos e cápsulas compostos por uma cesta, e na mesma foram acondicionados seis comprimidos de cada laboratório. Foi utilizado como líquido de imersão água a temperatura de aproximadamente 37 °C. O tempo de ensaio utilizado foi de 30 minutos, como descrito na literatura, período durante o qual os comprimidos deveriam estar totalmente desintegrados.

#### 4.2.2.5 – Teste de dissolução

O meio de dissolução utilizado foi ácido clorídrico 0,1 M.

Foi preparada uma solução mãe com concentração de 100  $\mu\text{g/mL}$ , com 10,0 mg de padrão de dipirona, exatamente pesados, transferidos para um balão volumétrico de 100,0 mL. O volume foi completado com meio de dissolução e homogeneizado. A curva de calibração foi construída utilizando-se soluções preparadas, a partir de diluições da solução mãe, em cinco diferentes concentrações de dipirona, 4  $\mu\text{g/mL}$ , 6  $\mu\text{g/mL}$ , 8  $\mu\text{g/mL}$ , 10  $\mu\text{g/mL}$  e 12  $\mu\text{g/mL}$ .

O ensaio de tempo de dissolução foi realizado com três unidades de cada amostra. Para a realização deste ensaio foi utilizado um aparelho de dissolução e as seguintes condições experimentais: aparato 2 (pá), velocidade de agitação 50 rpm e 500 mL de HCl 0,1 M como meio de dissolução, mantido a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Após o tempo especificado, as amostras coletas foram filtradas, diluídas e quantificadas por meio de espectroscopia UV a 258 nm, utilizando



a solução de HCl 0,1 M como branco. Calculou-se quantidade de dipirona dissolvida no meio de dissolução, através de uma curva de calibração construída. O limite de tempo especificado para que ocorra a dissolução de não menos que 70% da quantidade declarada dos comprimidos de dipirona é de 45 minutos.

#### 4.2.2.6 – Teste de dureza

Para este ensaio foi utilizado durômetro manual. Para cada ensaio, foram utilizados 10 comprimidos. Os resíduos presentes no equipamento entre cada determinação foram eliminados. Os comprimidos foram testados individualmente obedecendo sempre o mesmo padrão (considerando a forma, presença de ranhura e gravação). O valor médio foi obtido através da média das 10 determinações. O resultado esperado deve ser maior que 3 Kgf (30 N).

#### 4.2.2.7 – Teste de friabilidade

Os comprimidos foram medidos e introduzidos no cilindro de acrílico do friabilômetro. A análise foi ajustada para 100 rpm por 4 minutos. Após o tempo, foram removidos os resíduos de pó da superfície dos comprimidos, e os mesmos tiveram suas massas medidas novamente. Nenhum comprimido poderia apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade. A perda deve ser menor que 1,5 % do peso total dos comprimidos utilizados no ensaio.

#### 4.2.2.8 – Uniformidade de dose

Mediu-se, exatamente e individualmente, 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade e expressaram-se os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. Para avaliação dos resultados, calculou-se o valor de aceitação (VA) de acordo com as equações descritas no ANEXO A.

## 5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da qualidade é uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (PEIXOTO, et al., 2005; LACHMAN, LIBERMAN, KANIG, 2001). A monografia de um medicamento disponível na farmacopéia determina os limites aceitáveis para os vários critérios de qualidade em que a formulação deve apresentar para ser aprovada. Quando um medicamento obedece estes critérios, tem-se a mínima garantia possível de que será produzido um produto farmacêutico que poderá ser utilizado com segurança pela população (LIMA, 2011).

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações a fim de verificar se o produto está em conformidade com as especificações das farmacopéias. De acordo com a monografia oficial do produto, os testes previstos para garantia da qualidade do produto são a identificação do princípio ativo, determinação de peso médio, doseamento clássico, teste de desintegração, teste de dissolução, teste de dureza, teste de friabilidade e uniformidade de dose (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

Todas as amostras apresentação um aspecto visual homogêneo quanto a coloração, exceto o similar 2 (Figura 8) que apresentou manchas amareladas nos comprimidos analisados. Para Serafim (2007), mudanças de coloração podem ser explicadas pela ocorrência de processos de degradação como oxidação e hidrólise.



Figura 8: Aspecto visual do Simlilar 2. Fonte: dados da pesquisa.

## 5.1 – Identificação de princípio ativo

Quadro 2: Teste de identificação. Fonte: dados da pesquisa.

	R	G1	G2	S1	S2
Pó					
Reação 1					
Reação 2					
Resultado	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

O Quadro 2 apresenta os resultados dos ensaios de identificação, considerando os medicamentos de referência, genéricos e similares. Todos apresentaram-se positivos nas duas etapas do teste e apresentaram comportamento semelhantes durante as duas fases do teste, com tempos semelhantes entre o aparecimento das duas reações, caracterizando a presença de dipirona nos mesmos. Assim, como citado anteriormente, os testes clássicos de identificação podem ajudar a minimizar o risco de adulteração (FERREIRA, 2002).

## 5.2 – Determinação de peso médio

O ensaio de determinação de peso médio permite verificar se existe homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativos também distintos. O preenchimento volumétrico da cavidade da matriz determina o peso do comprimido compactado (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2000).

A Tabela 1 e as Figuras 9, 10, 11, 12 e 13 mostram, respectivamente, os resultados da determinação de peso médio expressos em média  $\pm$  Desvio Padrão Relativo (DPR), e o comportamento das amostras dentro dos limites de aceitação para as mesmas. Segundo a Farmacopéia Brasileira o limite de variação de peso aceitável para comprimidos acima de 250

mg é de  $\pm 5\%$  (ANEXO B). Assim todas as amostras analisadas encontram-se dentro do limite especificado, com destaque para os similares que apresentaram-se mais homogêneo com desvio padrão relativo menor. Comportamentos semelhantes foram observados por Melo et al. (2006) e Baracat et al. (2009). Os primeiros avaliaram comprimidos similares de ácido acetilsalicílico discutindo a importância da qualidade de medicamentos similares para a saúde pública, enquanto os últimos propuseram um estudo que avaliou a qualidade de capsulas manipuladas e comprimidos industrializados de sinvastatina, verificando problemas nas cápsulas manipuladas.

Tabela 1: Resultado dos testes de Peso Médio. Fonte: dados da pesquisa.

Ensaio peso médio	Amostras				
	R	G1	G2	S1	S2
<b>Peso Médio (g)</b>	0,5268 $\pm$	0,6034 $\pm$	0,5983 $\pm$	0,5968 $\pm$	0,6503 $\pm$
<b>DPR (%)</b>	1,2519	1,2660	1,8146	0,9490	0,8285
<b>Resultado</b>	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

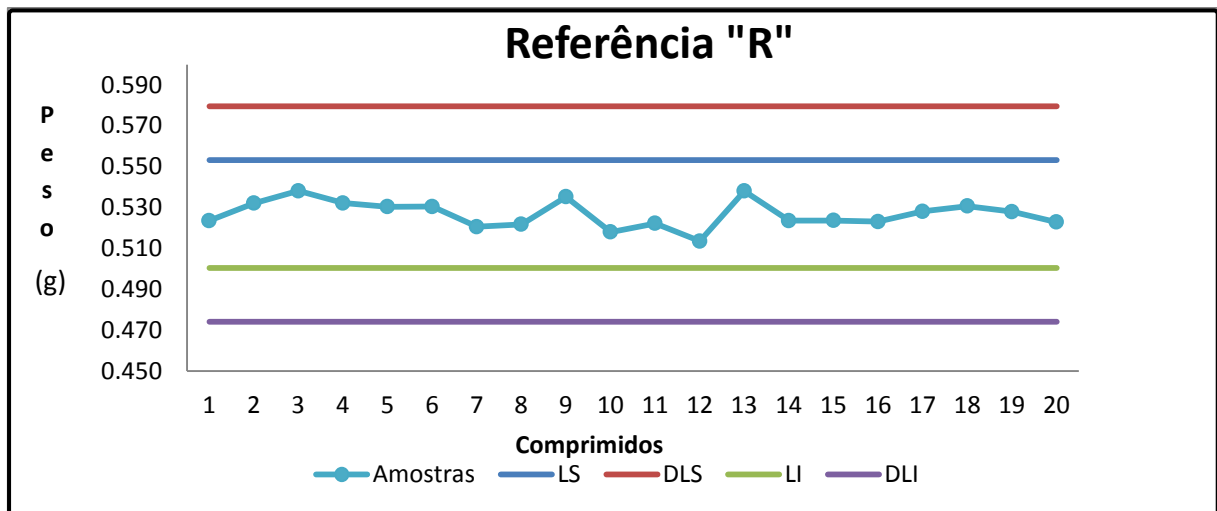


Figura 9: Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Referência R. Fonte: dados da pesquisa.

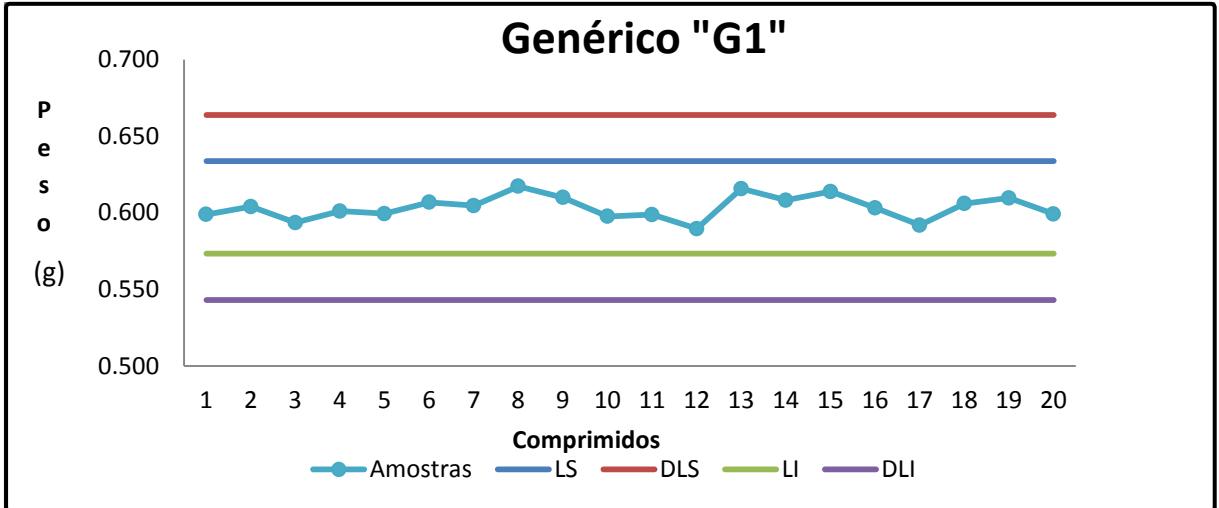


Figura 10: Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Genérico 1. Fonte: dados da pesquisa.

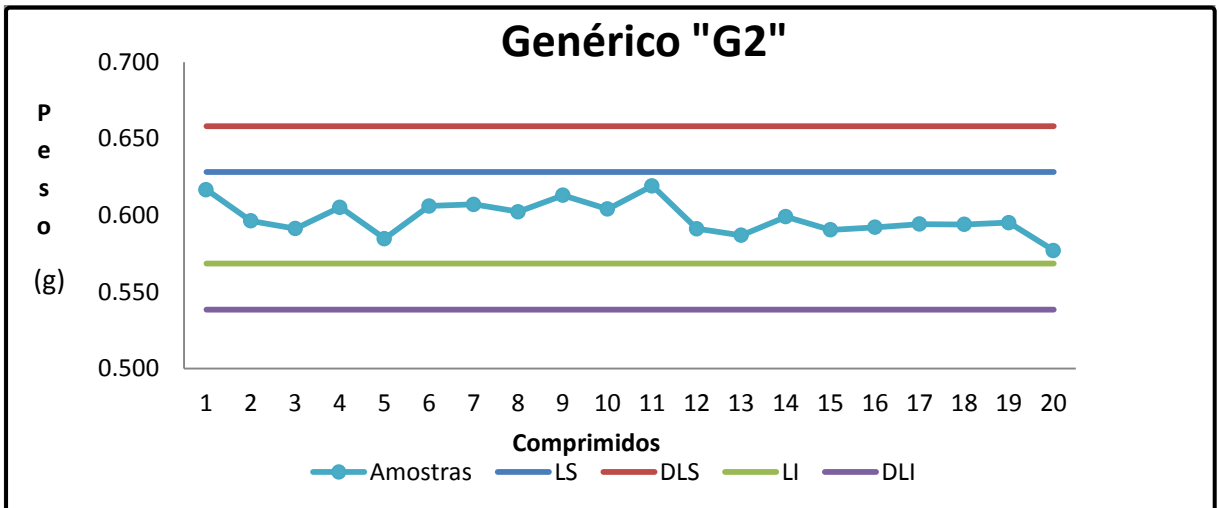


Figura 11: Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Genérico 2. Fonte: dados da pesquisa.

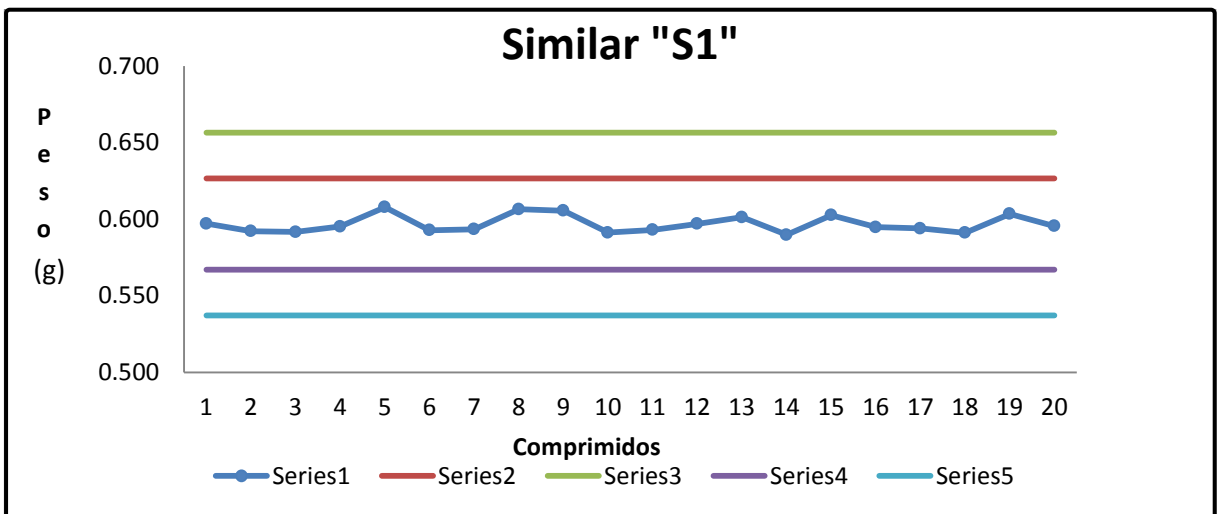


Figura 12: Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Similar 1. Fonte: dados da pesquisa.

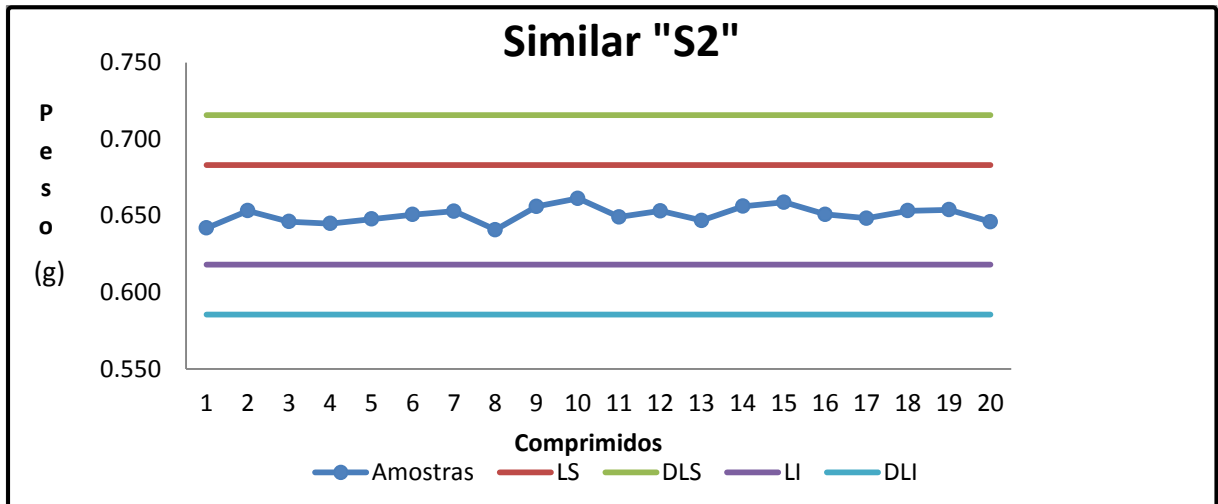


Figura 13: Gráficos com resultado do ensaio de determinação de peso médio dos comprimidos Similar 2. Fonte: dados da pesquisa.

### 5.3 – Doseamento clássico

Para Aulton (2005), uma característica fundamental da qualidade em produtos farmacêuticos é o requisito da constância da dose do fármaco entre cada unidade individual do comprimido. Na prática, pequenas variações entre unidades são aceitas, e os limites para essas variações são determinados por valores-padrão na farmacopéia. Nesse contexto as amostras analisadas obtiveram resultados dentro do especificado, pois segundo da monografia da dipirona o intervalo permitido para o teor do fármaco deve conter entre 95% e 105% da quantidade declarada (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

A importância do teste de teor farmacológico uma vez que, através do mesmo, pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam a mesma concentração de princípio ativo indicada na fórmula. 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. Por outro lado, o medicamento com um teor de princípio ativo abaixo da concentração indicada na fórmula do produto resultará em falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do usuário do medicamento (PEIXOTO, 2005).

É possível verificar através das quantidades de iodo gastas na titulação presentes na Tabela 2, que existe acuidade entre os resultados encontrados já que o maior valor de DPR foi menor que 5%, refletindo a precisão do método empregado (BRASIL, 2003). A partir destes volumes gastos, foi realizado o cálculo do teor para cada volume e depois a média para determinação do teor de dipirona nas amostras.

Assim como no estudo realizado por Köhler et al. (2009), todas as amostras foram analisadas em triplicata e estão dentro dos valores especificados, conforme descrito na Figura 13. Entretanto, apesar do Similar 1 (S1) apresentar um dos resultados inferior ao especificado, não foi considerado reprovado porque a média dos três resultados apresentou-se dentro do intervalo especificado na monografia do produto, justificando a necessidade das análises em triplicata. Brum et al. (2012), em estudos realizados com paracetamol genéricos, verificou amostras com teor de fármaco fora da faixa especificada na monografia do produto, fato esse que poderá interferir na intercambialidade desses produtos com o medicamento referência, já que ambos estão sendo comercializados como genéricos e tem essa prerrogativa.

Tabela 2: Volumes gastos na titulação e resultado do doseamento. Fonte: dados da pesquisa.

Ensaio de doseamento	Amostras				
	R	G1	G2	S1	S2
Iodo 0,05M (mL)	19,20	19,60	19,90	18,70	20,20
	19,40	19,80	19,80	18,50	19,70
	19,60	19,30	20,10	18,80	20,00
Média (mL)	19,40	19,57	19,93	18,67	19,97
DPR (%)	1,03	1,28	0,77	0,82	1,26
Teor (%)	98,50	100,56	102,10	95,94	103,63
	99,53	101,58	101,58	<b>94,91</b>	101,07
	100,56	99,02	103,12	96,45	102,61
Média (%)	99,53	100,39	103,27	95,77	102,44
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

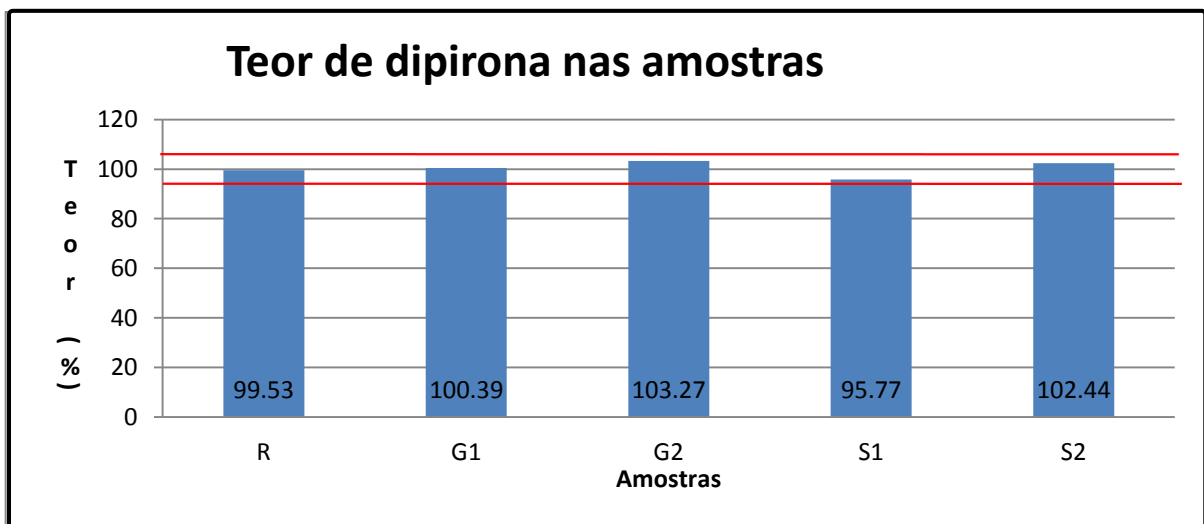


Figura 14: Resultado do teor de dipirona na amostra. Fonte: dados da pesquisa.

#### 5.4 – Teste de desintegração

O limite de tempo estabelecido para que comprimidos não revestidos desintegram-se é de 30 minutos (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 10), utilizando as condições descritas na monografia deste produto, todas as amostras analisadas (Tabela 3) se desintegraram dentro do limite de tempo estabelecido. Segundo Köhler et al., as características próprias do fármaco e de sua liberação, a partir da forma farmacêutica exercem grande influência na quantidade e na velocidade de absorção. Considerando-se que a absorção ocorre somente após a solubilização do fármaco, o processo de desintegração da forma farmacêutica sólida é etapa determinante para a biodisponibilidade dessas formas de dosagem. Em estudo realizado com comprimidos de dipirona pelo mesmo, os comprimidos se desintegraram em tempos semelhantes e inferiores a 30 minutos.

Tabela 3: Resultado do teste de desintegração. Fonte: dados da pesquisa.

Ensaio de desintegração	AMOSTRAS				
	R	G1	G2	S1	S2
Tempo (min)	3,91	5,23	5,73	4,76	5,87
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

#### 5.5 – Teste de dissolução

No ensaio de dissolução, não menos que 70% da dipirona precisam ser liberados em até 45 minutos. Os resultados obtidos foram interpolados na curva de calibração e a espectrofotometria foi empregada. A curva de calibração (Figura 14) foi obtida empregando-se soluções de dipirona em ácido clorídrico, nas concentrações de 4µg/mL, 6µg/mL, 8µg/mL, 10µg/mL e 12µg/mL. Obteve-se a equação da reta para a análise dos resultados através de estudos de regressão linear, analisando-se as concentrações de dipirona e suas respectivas leituras. O coeficiente de correlação obtido foi de 0,9995, demonstrando uma linearidade aceitável na faixa estudada, uma vez que, o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser 0,99 especificado pela Resolução 899 (BRASIL, 2003).

Para o estudo de dissolução, após o testes, o meio contendo o comprimido foi filtrado, diluído e foi utilizado para aferição da concentração em espectrofotômetro UV/VIS no comprimento de onda de 258 nm, com o auxílio da curva de calibração previamente



construída, foram obtidos resultados bastante satisfatórios para as cinco amostras em estudo (Tabela 4), estando os mesmos de acordo com as exigências do compêndio oficial utilizado, a Farmacopéia Brasileira V.

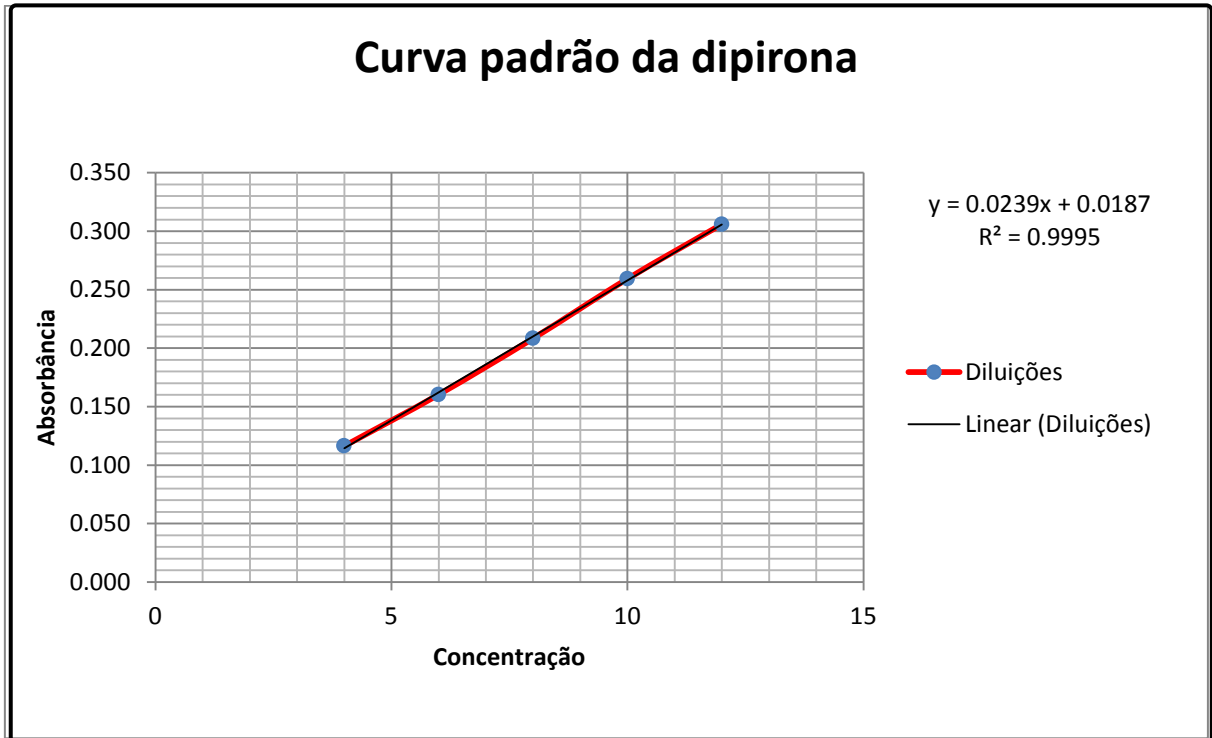


Figura 15: Curva padrão de dipirona em ácido clorídrico. Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 4: Resultado do teste de dissolução. Fonte: dados da pesquisa.

Ensaio de dissolução	AMOSTRAS				
	R	G1	G2	S1	S2
1º (%)	99,88	101,45	111,04	100,58	105,81
2º (%)	107,90	99,53	103,71	101,10	112,26
3º (%)	99,01	100,23	105,46	104,60	104,06
Média (%)	102,26	100,40	106,74	101,91	107,37
DPR (%)	0,3824	0,0773	0,2867	0,1476	0,3216
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Na Figura 15 podem ser observadas as diferenças entre as quantidades dissolvidas do medicamento de referência e de cada uma das outras amostras, em suas diferentes concentrações. Este ensaio é de extrema importância para avaliar a qualidade de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos

biológicos para que possa ser absorvido (AULTON, 2005). Resultado semelhante foi encontrado por Köhler et al. (2009), onde todas as amostras de dipirona apresentaram-se tempo de dissolução dentro do limite estabelecido. Em estudo com comprimidos de propranolol, Bianchin et al. (2012), também encontrou resultados positivos nesses testes usando metodologia semelhante.

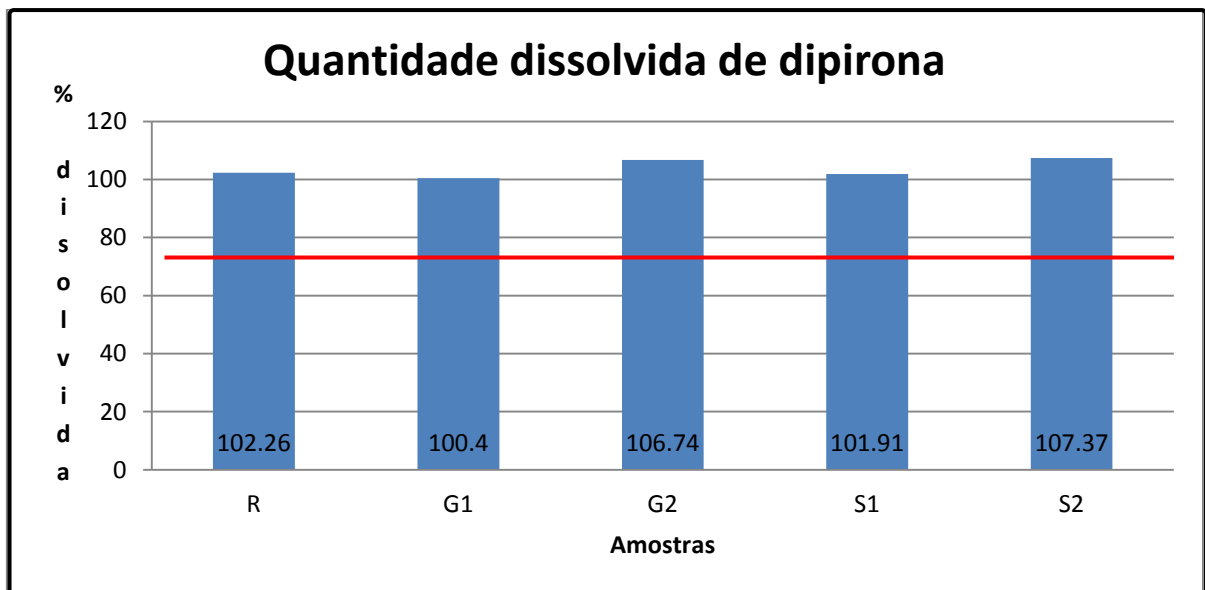


Figura 16: Resultado do teste de dissolução. Fonte: dados da pesquisa.

## 5.6 – Teste de dureza

Os resultados obtidos para o teste de dureza (Tabela 5) indicam que as amostras cumpriram os parâmetros estabelecidos, apresentando valor especificado acima de 30 N e a amostra G2 apresentou DPR bastante elevado em relação às demais amostras avaliadas. Melo et al. (2006) menciona que elevados DPR para dureza podem indicar a ocorrência de descalibração da força de compressão exercida pelos punções da máquina de comprimir. Essa ocorrência é normal em equipamentos utilizados em larga escala industrial podendo ocasionar alta ou baixa dureza ao comprimido. Porém, com o tempo, isto pode refletir em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com conseqüentes variações do perfil de biodisponibilidade entre os mesmos. Contudo, cabe observar que os resultados desse teste apontam dois fatos importantes:

- Os valores de dureza média das amostras são bastante discrepantes: a dureza da amostra G1 é cerca de 2, 3 vezes maior que aquela da amostra G2, indicando que há grande variação inter-amostras;

- DPR relativamente elevados também indicam que há grande variação de dureza intra-amostra.

Tabela 5: Resultado do teste de dureza. Fonte: Dados da pesquisa

Ensaio de dureza (N)	AMOSTRAS				
	R	G1	G2	S1	S2
1°	103,50	178,00	61,50	112,50	119,50
2°	88,50	151,00	77,00	116,50	128,50
3°	76,50	166,50	72,50	103,50	95,00
4°	104,00	131,00	63,50	154,00	98,50
5°	89,50	169,00	51,00	111,50	87,00
6°	107,00	128,00	63,50	140,50	98,50
7°	119,00	139,00	57,00	127,00	126,00
8°	100,00	120,50	83,50	102,50	121,00
9°	96,00	158,00	58,50	103,50	131,00
10°	111,50	132,00	38,50	126,50	121,50
<b>Média (N)</b>	99,55	147,30	62,65	119,80	112,65
<b>DPR (%)</b>	12,44	13,52	20,66	14,35	14,29
<b>Resultado</b>	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Para Peixoto et al. (2005), comprimidos com dureza acima de 30N apresentaram uma resistência adequada às abrasões e aos choques mecânicos durante a produção, transporte, armazenamento, distribuição e o manuseio. Em estudo realizado pelo mesmo em comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA, cumprindo o teste de dureza. Já em teste realizado em comprimidos de glibenclamida por Gomes (2008), uma das amostras não cumpriu os parâmetros estabelecidos, apresentando valor abaixo do especificado (30 N).

### 5.7 – Teste de friabilidade

No teste de friabilidade dos comprimidos de dipirona (Tabela 6), houve uma perda de % de massa variando de 0,02% a 0,23% entre as amostras testadas. Conforme procedimento metodológico, o valor máximo aceitável de perda de peso, especificado pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, é de 1,5%. A importância do teste de friabilidade é a verificação da

resistência dos comprimidos à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como a produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e o próprio manuseio pelo paciente. Segundo Peixoto et al. (2005), alta friabilidade pode ocasionar a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a inaceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras.

Tabela 6: Resultado do teste de friabilidade. Fonte: dados da pesquisa.

Ensaio de friabilidade	AMOSTRAS				
	R	G1	G2	S1	S2
Perda (%)	0,02	0,07	0,23	0,18	0,13
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Detalhe observado após a realização dos testes foi resultado inversamente proporcional entre os testes de dureza e friabilidade. A amostra G2 obteve o resultado maior no teste de friabilidade e o menor no teste de dureza. Comportamento semelhante foi observado nos resultados de Gomes (2008) e Soares et al. (2003), na avaliação de comprimidos de glibenclamida, onde as amostras com maior friabilidade também apresentaram as menores durezas. Soares et al. (2003) afirma em seu estudo que quanto a elevação da força de compressão originou comprimidos com maiores dureza e tempo de desintegração, e com menor friabilidade.

### 5.8 – Uniformidade de dose unitária

Na Tabela 7, estão descritos os valores mínimos e máximos encontrados no teste de uniformidade de doses unitárias, bem como o desvio padrão e o valor de aceitação obtido na análise de cada produto. A determinação de uniformidade de doses unitárias é indispensável no controle de qualidade de medicamentos, pois é a garantia que qualquer unidade do lote fabricado tenha a mesma quantidade de princípio ativo. A Farmacopeia Brasileira 5ª edição considera as amostras aprovadas na primeira etapa deste teste se o valor de aceitação (VA), calculado para as 10 primeiras unidades, não for maior que L1 (valor máximo permitido para o valor de aceitação), que neste caso é 15. Todos os medicamentos analisados foram aprovados no primeiro estágio, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7: Resultado do teste de uniformidade doses unitárias. Fonte: dados da pesquisa.

Uniformidade de dose	AMOSTRAS				
	R	G1	G2	S1	S2
<b>Maior (%)</b>	101,40	102,70	104,64	97,54	104,29
<b>Menor (%)</b>	97,60	98,76	99,95	94,79	101,24
<b>Média (%)</b>	99,56	100,38	102,34	95,78	102,42
<b>DPR (%)</b>	1,30	1,13	1,46	1,13	1,00
<b>VA</b>	3,10	2,73	4,42	5,31	3,38
<b>Resultado</b>	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

## 6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A qualidade de um produto pode ser considerada como um conjunto de características e propriedades que o tornam satisfatório para o atendimento às necessidades dos consumidores. A avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos, disponíveis no mercado, é uma iniciativa importante, principalmente para as ações dos órgãos de Vigilância Sanitária na ocorrência de suspeita ou denúncia de medicamentos adulterados, falsificados, com falha terapêutica e com alterações no aspecto e nas propriedades físico-químicas. Em vista disso, a avaliação da qualidade dos medicamentos na Indústria Farmacêutica representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas. O objetivo deste trabalho de pesquisa consistiu na avaliação da qualidade de comprimidos de dipirona 500 mg dispensados em farmácia de Cuité (PB), através da realização dos testes de identificação, peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, dissolução, teor e uniformidade de dose unitária, verificando-se a conformidade do medicamento com as especificações farmacopéicas, ou seja, a possibilidade de desvios quanto à qualidade, segurança e eficácia. Para o paciente, esses fatores são imprescindíveis, considerando-se que o doente necessita do fármaco para obter uma melhoria ou cura dos processos patológicos, garantindo seu bem-estar físico, social e mental e a melhoria na sua qualidade de vida.

Os ensaios de qualidade físico-químicos fornecem uma boa indicação se um medicamento foi produzido de forma adequada, com a utilização das matérias-primas adequadas nas quantidades adequadas. É importante destacar que as condições de transporte e armazenagem de um produto também afetam sua estabilidade. Porém, não há como prever os locais e condições onde serão armazenados os medicamentos após serem distribuídos. Assim, é obrigação de qualquer indústria selecionar as melhores embalagens possibilitem garantir estabilidade nas mais diversas condições.

Portanto, as amostras de comprimidos de dipirona 500 mg, quando submetidas aos testes de aferição da qualidade, mostraram-se representativas de um lote de qualidade satisfatória, obedecendo os padrões farmacopeicos e apresentando propriedades que os qualificaram como um produto adequado para o uso terapêutico e processos produtivos adequados utilizados pelo fabricante das amostras analisadas.

## 7 – CONCLUSÃO

Os dados obtidos na avaliação da qualidade de comprimidos de dipirona 500mg dispensados nas farmácias de Cuité (PB) permitiram as seguintes conclusões:

- Na análise do aspecto visual apenas uma amostra similar apresentou características estéticas de baixa qualidade;
- Todas as amostras apresentaram-se dentro dos limites de aceitabilidade para os parâmetros de qualidade referentes aos testes físico-químicos de Identificação, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, doseamento e uniformidade de dose unitária;
- Independentemente, as amostras dos medicamentos de referência, genéricos e similares apresentaram-se em conformidade com os padrões farmacopéicos avaliados;
- Todas as amostras de comprimidos de dipirona 500mg, apresentaram-se de acordo com os padrões farmacopéicos, o que os qualificaram como produtos adequados ao uso terapêutico.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**: parte 1. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**: parte 2. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JR, Loyd V. **Farmacotécnica** : Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6. ed. Baltimore: Editorial Premier, 2000.

ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JR, Loyd V. **Farmacotécnica** : Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BARACAT, Marcela M. et al. Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina. **Latin American Journal of Pharmacy**, Londrina, v. 28, n. 3, p. 427-32, 2009.

BATLOUNI, Michael. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

BIACHIN, Mariana Domingues et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.l.], v. 17, n. 2, p. 491-498, 2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 – Lei dos Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, fev. 1999.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 2010.



BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 897 de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 2003.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, s.1, n, 2003.

BRASIL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2010**. Brasília, 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/>>. Acesso: 07 set. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional: Rename 2010**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1135 p. 2010.

BROGDEN, R. N. Pyrazolone Derivatives. **Drugs**, [S.l.], v. 32, p. 60-70.1986.

BRUN, Thiele Faccim et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Santa Maria, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012.

CUITÉ, Secretaria Municipal de Saúde. **Medicamentos consumidos na rede pública de saúde**. Cuité, 2012.

CAMARGO, Cleusa de Fátima Alves de; SÁ, Vanessa Barros de; NOGUEIRA, Luciano Gonçalves. Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de Referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade – GO. In: SEMINÁRIO DE PESQUISAS E TCC DA FUG NO SEMESTRE 2011-2, 2., 2011. Trindade. **Anais...** Trindade, 2011.

CARVALHO, Maria Cleide Ribeiro Dantas de; ACCIOLY JR, Horácio; RAFFIN, Fernanda Nervo. Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p. 653-661, 2006.

DIOGO, Andréa Nilza Melo. **Dipirona: Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais**. 2003. 89f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde/ FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2003.

VALE, Nilton do. Desmistificando o uso da dipirona. In: CAVALCANTI, I. L. et al. **Medicina Perioperatória**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, cap. 126, 2006.

FERNANDES, Tereza Raquel Pedrosa. **Desenvolvimento farmacotécnico e validação de metodologia analítica para comprimidos revestidos à base de diclofenaco de potássio**. 2003. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Programa de Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002.

GENNARO, A. R. et al. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GOMES, Alex Gomes. **Controle de qualidade de comprimidos de glibenclâmida**. 2008. 16 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação em Ciências Farmacêuticas) Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, 2008.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill interamericana, S.A. DE C.V, 2006.

GUYTON, Arthur Clifton., HALL, Jennifer E. **Tratado De Fisiologia Médica**. 11. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HERRERA, Heriberto Arcila. et al. Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona). **Gaceta medica de Mexico**, [S.l.], v. 140, n. 1, 2004.

HEALTH, IMS Health. **Saiba o que impulsiona o Mercado Farmacêutico Brasileiro**. [S.l.], 2013. Disponível em: <<http://www.imshealth.com/portal/site/ims/menuitem.d248e29c86589c9c30e81c033208c22a/?vgnnextoid=5f0ceb6973858310VgnVCM10000076192ca2RCRD>>. Acesso em: 14 set. 2012.

KNAPPMANANN, André Leandro; MELO, Eduardo Borges de. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel. **Ciência e Saúde Coletiva**, Cascavel, v. 15, n. 3, 2010.

KÖHLER, Luis Fernando 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**, [S.l.], v. 90, n.4, p. 309-315, 2009.

KOROLKOVAS, Andrejus. **DTG: dicionário terapêutico guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

KOROLKOVAS, Andrejus et al. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, A. Lieberman; KANIG, Joseph .L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Calouste Gulbekian, 2001.

LIMA, Bráulio Vaz et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo – MG. **Farmácia & Ciência**, [S.l.], v.2, p.01-09, 2011.

LOBO, José Manuel Correia Neves de Sousa. **Contribuição para o estudo da tecnologia de fabrico, estabilidade e biodisponibilidade de formas farmacêuticas contendo dipirona**. 1989. 290 f. Dissertação (Doutorado em Farmácia) Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, 1989.

LOCHINI, T. F.; BARIN, C. S.; TAVANTI, V. K. Avaliação da qualidade de cápsulas e comprimidos de Paracetamol. **Unopar Científica: Ciências Exatas e Tecnológicas**, Londrina, v. 6, p. 51-56, 2007.

LUIZA, Vera Lúcia; CASTRO, Claudia Garcia Serpa Osorio de; NUNES, Joaquim Moreira. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade – custo. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.15, n.4, p. 769-776, 1999.

MARCOLINO JR, Luiz H.; BONIFÁCIO, Viviane Gomes; FATIBELLO FILHO, Orlando. Determinação turbidimétrica de dipirona em fluxo utilizando um reator contendo cloreto de prata imobilizado em resina poliéster. **Química Nova**, [S.l.], v. 28, n. 5, p. 783-787, 2005.

MAGNI, Ana Maria; SCHEFFER, Daniel Kashiwamura; BRUNIERA, Paula. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyronein febrile children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, 2011.

MELO, Eduardo Borges et al. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque

da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, [S.l.], v. 25, n. 3, 2006.

MURI, Estela Maris Freitas; SPOSITO, Maria Matilde de Mello; METSAVAHT, Leonardo. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. **Revista Acta Fisiátrica**, [S.l.], v.16, n. 4, p. 186 - 190, 2009.

NISHIJIMA, Marislei. Os preços dos medicamentos de referência após a entrada dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro. **Revista Brasileira de Economia**. Rio de Janeiro, v. 62 n. 2, p. 189–206, 2008.

PEDREIRA, Airton Vicente et al. Determinação espectrofotométrica de dipirona em produtos farmacêuticos por injeção em fluxo pela geração de íons triiodeto. **Química Nova**, [S.l.], v. 25, n. 4, p. 553-557, 2002.

PEIXOTO, Maíra Moreira et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, [S.l.], v.16, n.13-14, p. 69–73, 2005.

PRISTA, Luís Nogueira; ALVES, A. Correia; MORGADO, Rui. **Tecnologia Farmacêutica: volume 1**. 8. ed. Lisboa: Fundação CalousteGulbekian, 2011.

RANG, Humphrey P.; DALE, Maureen M. **Farmacologia**. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2004.

RANG, Humphrey P.; DALE, Maureen M. **Farmacologia**. 6. ed. São Paulo: Elsevier, 2007.

SERAFIM, Eliana Ometto Pavan. et al. Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 43, n. 1, 2007.

SERHAN, Charles. N.; CHIANG, Nan. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entrée for resoleomics. **Rheumatic diseases clinics of North America's**, [S.l.], v. 30, n. 1, p. 69-95, 2004.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVA, Joel Rocha et al. Comparação da estabilidade da dipirona sódica solução oral em, frascos de vidro e polietileno. **Ensaio e Ciência: Ciências Agrárias, Biológicas e da Saúde**, [S.l.], v. 15, n. 6, 2011.

SOARES, Luiz Alberto Lira et al. Efeito da Força e da Velocidade de Compressão sobre as Propriedades de Comprimidos contendo alta Concentração de Extrato Seco Vegetal. **Acta Farm. Bonaerense**, [S.l.], v. 22, n. 2, p. 147-54, 2003.

STORPIRTIS, Sílvia et al. Considerações biofarmacêuticas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 35, n. 1, p. 1-12, 1999

WEINERT, Patrícia L; PEZZA, Leonardo; PEZZA Helena R. A Simplified Reflectometric Method for the Rapid Determination of Dipyrone in Pharmaceutical Formulations. **Brazilian Chemical Society**, [S.l.], v. 18, n. 4, p. 846-854, 2007.

ZUKOWSKI, Maciej; KOTFIS Katarzyna. Safety of metamizole and paracetamol for acute pain treatment. **Anestezjol Intens Ter**, [S.l.], v. 41, n. 3, p.170-5, 2009.

ANEXOS

ANEXO A – Termos e expressões para o cálculo do Valor de Aceitação (VA). Fonte Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

<i>Variável</i>	<i>Definição</i>	<i>Condições</i>	<i>Valores</i>
$\bar{X}$	Média dos conteúdos individuais ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ), expressa como porcentagem da quantidade declarada.		
$x_1, x_2, \dots, x_n$	Conteúdos individuais das unidades testadas, expressos como porcentagem da quantidade declarada.		
$n$	Número de unidades testadas		
$k$	Constante de aceitabilidade	Se $n = 10$ , então $k =$ Se $n = 30$ , então $k =$	2,4 2,0
$s$	Desvio padrão da amostra		$\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
$M$ a ser utilizado quando $T \leq 101,5$ (caso 1)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ , então  Se $\bar{X} < 98,5\%$ , então  Se $\bar{X} > 101,5\%$ , então	$M = \bar{X}$ ( $VA = ks$ )  $M = 98,5\%$ ( $VA = 98,5 - \bar{X} + ks$ )  $M = 101,5\%$ ( $VA = \bar{X} - 101,5 + ks$ )
$M$ a ser utilizado quando $T > 101,5$ (caso 2)	Valor de referência	Se $98,5 \leq \bar{X} \leq T$ , então  Se $\bar{X} < 98,5\%$ , então  Se $\bar{X} > T$ , então	$M = \bar{X}$ ( $VA = ks$ )  $M = 98,5\%$ ( $VA = 98,5 - \bar{X} + ks$ )  $M = T$ ( $VA = \bar{X} - T + ks$ )
Valor de Aceitação ( $VA$ )			Fórmula geral: $ M - \bar{X}  + ks$ Os cálculos são especificados acima para os diferentes casos
$L1$	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		$L1 = 15,0$ a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
$L2$	Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de $M$ utilizado nos cálculos do valor de aceitação.	Nenhum resultado individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$	$L2 = 25,0$ a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
$T$	Média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem.	$T$ é igual a 100% a menos que outro valor tenha sido aprovado por razões de estabilidade; nesses casos, $T$ é maior que 100%.	

ANEXO B – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária. Fonte Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

<i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos	± 10,0%
	mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
	250 mg ou mais	± 5,0%
Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)	25 mg ou menos	± 15,0%
	mais que 25 mg e até 150 mg	± 10,0%
	mais que 150 mg e menos que 300 mg 300 mg ou mais	± 7,5% ± 5,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%
Supositórios e óvulos	independente do peso médio	± 5,0 %
Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis	mais que 40 mg*	± 10,0%
Pós para reconstituição (uso oral)	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

(\*) Se o peso médio for de 40 mg ou menos, submeter ao teste de *Uniformidade de doses unitárias* (5.1.6).