



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM FARMÁCIA**

SAYONARA ALBUQUERQUE LINS

**ESTUDO COMPARATIVO DOS PARÂMETROS DE QUALIDADE EM
COMPRIMIDOS DE DAPIRONA 500 MG: REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR**

**CAMPINA GRANDE – PB
2024**

SAYONARA ALBUQUERQUE LINS

**ESTUDO COMPARATIVO DOS PARÂMETROS DE QUALIDADE EM
COMPRIMIDOS DE DIPIRONA 500 MG: REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR**

Trabalho de Conclusão de Curso de bacharelado em farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em farmácia.

Área de concentração: Controle de Qualidade.

Orientador (a): João Augusto Oshiro Junior

**CAMPINA GRANDE - PB
2024**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

L759e Lins, Sayonara Albuquerque.
Estudo comparativo dos parâmetros de qualidade em comprimidos de dipirona 500 mg
[manuscrito] : referência, genérico e similar / Sayonara Albuquerque Lins. - 2024.
41 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)
- Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas".

1. Controle de qualidade. 2. Dipirona. 3. Medicamento analgésico. 4. Farmacopeia. I. Título

21. ed. CDD 615.1

SAYONARA ALBUQUERQUE LINS

ESTUDO COMPARATIVO DOS PARÂMETROS DE QUALIDADE EM
COMPRIMIDOS DE DAPIRONA 500 MG: REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

Monografia apresentado à
Coordenação do Curso de Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba,
como requisito parcial à obtenção do
título de BACHARELA EM FARMÁCIA

Aprovada em: 22/11/2024.

Documento assinado eletronicamente por:

- **Mariana Rillo Sato** (***.514.248-**), em 04/12/2024 12:43:47 com chave 8d56c12eb25611ef91c22618257239a1.
- **Paulo César Dantas da Silva** (***.194.894-**), em 04/12/2024 12:37:51 com chave b893c504b25511efbeac2618257239a1.
- **João Augusto Oshiro Junior** (***.616.238-**), em 04/12/2024 12:13:24 com chave 4e94d6a0b25211efaf4b06adb0a3afce.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QrCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Termo de Aprovação de Projeto Final
Data da Emissão: 05/12/2024
Código de Autenticação: 66ed16



RESUMO

O controle de qualidade é fundamental para garantir a qualidade do medicamento que está sendo comercializado. A farmacopeia descreve os parâmetros que devem ser analisados, enquanto a ANVISA fiscaliza o cumprimento dessas diretrizes. A dipirona é um MIP com ação analgésica e antipirética, frequentemente prescrito na sua forma sólida oral, mas também pode ser encontrado em diversas formas farmacêuticas, assim como nas apresentações de medicamento de referência, genérico e similar. O estudo teve o objetivo de avaliar a qualidade de comprimidos com 500 mg de dipirona comercializados na cidade de Campina Grande, fazendo a comparação entre os comprimidos de referência, genérico e similar através dos testes indicados na farmacopeia brasileira. Para isso foram realizados testes de identificação, peso, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, segurança biológica, embalagem, armazenamento, rotulagem e bula. Todas as amostras analisadas R, G e S estavam de acordo com todos os parâmetros da farmacopeia, nenhum medicamento ultrapassou o limite de peso médio de $\pm 10\%$, não houve perdas acima de 1,5% no teste de friabilidade, o tempo de desintegração de todos foram menor que o aceito de 30 minutos, sendo o de referência mais rápido se desintegrando em 3'48", o teste de doseamento realizado pelo método de titulação de todos foram iguais, 7,13% de variação do valor indicado, no teste de segurança biológica os valores foram < 100 UFC/g e a embalagem e rotulagem estavam de acordo com o regime diferenciado de contratações públicas. Todas as amostras foram aprovadas de acordo com as especificações da farmacopeia, entretanto as amostras R e S estavam em não conformidade com as RDC analisadas. O controle da qualidade reforça a garantia da segurança e eficácia promovendo a intercambialidade propiciando maior acesso aos pacientes.

Palavras-chave: controle da qualidade; dipirona; caracterização; qualidade.

ABSTRACT

Quality control is essential to guarantee the quality of the medicine being sold. The pharmacopoeia describes the parameters that must be analyzed, while ANVISA monitors compliance with these guidelines. Dipyron is an MIP with analgesic and antipyretic action, frequently prescribed in its solid oral form, but can also be found in various pharmaceutical forms, as well as in reference, generic and similar medicine presentations. The study aimed to evaluate the quality of tablets with 500 mg of dipyron sold in the city of Campina Grande, making a comparison between reference, generic and similar tablets using the tests indicated in the Brazilian pharmacopoeia. For this purpose, identification, weight, hardness, friability, disintegration, dosage, biological safety, packaging, storage, labeling and leaflet tests were carried out. All analyzed samples R, G and S were in accordance with all pharmacopoeia parameters, no medicine exceeded the average weight limit of $\pm 10\%$, there were no losses above 1.5% in the friability test, the disintegration time of all were less than the accepted 30 minutes, with the fastest reference disintegrating in 3'48", the dosing test carried out by the titration method of all were equal, 7.13% variation of the indicated value, in the biological safety test, the values were <100 CFU/g and the packaging and labeling were in accordance with the differentiated public procurement regime. All samples were approved in accordance with pharmacopoeia specifications, however samples R and S were in non-compliance with the RDC analyzed. Quality control reinforces the guarantee of safety and effectiveness by promoting interchangeability, providing greater access to patients.

Keywords: quality control; dipyron; characterization; quality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura Molecular da Dipirona	12
Figura 2 – Amostra de Comprimidos de Dipirona: Referência (R), Genérico (G) e Similar (S)	26
Figura 3 – Mudança de Coloração do Teste de Identificação de Comprimidos de Dipirona.....	27
Figura 4 – Placas com Bactérias desenvolvidas em Ágar Nutriente	33
Figura 5 – Pesquisa de <i>E. coli</i> em Caldo EC e Verde Brilhante	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Informações Mínimas Exigidas nas Embalagens Primárias	19
Tabela 2 –	Informações Mínimas Exigidas nas Embalagens Secundárias	19
Tabela 3 –	Informações Mínimas Exigidas na Bula	21
Tabela 4 –	Resultados do Teste de Peso Médio	29
Tabela 5 –	Resultados do Teste de Dureza	30
Tabela 6 –	Resultados do Teste de Friabilidade	30
Tabela 7 –	Resultados do Teste de Desintegração	31
Tabela 8 –	Resultados do Teste de Doseamento	32
Tabela 9 –	Resultados da Contagem de UFC	33
Tabela 10 –	Análise das Informações Apresentadas na Embalagem Primária	34
Tabela 11 –	Análise das Informações Apresentadas na Embalagem Secundária	35
Tabela 12 –	Análise das Informações Apresentadas na Bula	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Resultados do Peso Médio do Medicamento R	28
Gráfico 2 – Resultados do Peso Médio do Medicamento G	28
Gráfico 3 – Resultados do Peso Médio do Medicamento S	28

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO	12
2.1	História da Dipirona	12
2.2	Características Farmacológicas	13
2.3	Referência, Genérico e Similar	14
2.4	Controle da Qualidade na Indústria Farmacêutica Brasileira	14
2.5	Testes Físico-químicos Para Formas Farmacêutica Sólidas do Tipo Comprimidos Não Revestíveis	15
2.5.1	<i>Identificação</i>	15
2.5.2	<i>Determinação do Peso Médio</i>	15
2.5.3	<i>Teste de Dureza</i>	16
2.5.4	<i>Teste de Friabilidade</i>	16
2.5.5	<i>Teste de Desintegração</i>	17
2.5.6	<i>Doseamento</i>	17
2.5.7	<i>Teste de Segurança Biológica</i>	18
2.5.8	<i>Embalagem, Armazenamento e Rotulagem</i>	18
2.5.9	<i>Bula</i>	20
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo Geral	22
3.2	Objetivos Específicos	22
4	METODOLOGIA	23
4.1	Métodos	23
4.1.1	<i>Identificação</i>	23
4.1.2	<i>Determinação do Peso Médio</i>	23
4.1.3	<i>Teste de Dureza</i>	23
4.1.4	<i>Teste de Friabilidade</i>	24
4.1.5	<i>Teste de Desintegração</i>	24
4.1.6	<i>Doseamento</i>	24
4.1.7	<i>Teste de Segurança Biológica</i>	25
4.1.8	<i>Emablagem, Armazenamento e Rotulagem</i>	25
4.1.9	<i>Bula</i>	25
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	26

5.1	Identificação	26
5.2	Determinação do Peso Médio.....	27
5.3	Teste de Dureza	30
5.4	Teste de Friabilidade	30
5.5	Teste de Desintegração	31
5.6	Doseamento	32
5.7	Teste de Segurança Biológica	32
5.8	Embalagem, Armazenamento e Rotulagem	34
5.9	Bula	36
6	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

Controle de qualidade é o conjunto de operações que possuem o objetivo de verificar e garantir a conformidade dos produtos em relação aos parâmetros exigidos de qualidade (Magalhães, 2022). O controle de qualidade de medicamentos é importante para garantir a segurança e eficácia do produto. Para assegurar a fiscalização diversos fatores são analisados, durante todo o ciclo do produto. Pode-se dizer que é uma das etapas mais importantes no processo industrial (Santos, 2019).

A farmacopeia brasileira é a responsável por estabelecer os parâmetros necessários para garantir a qualidade dos medicamentos e a ANVISA é o órgão fiscalizador encarregado de minimizar os riscos, promovendo assim a saúde (Magalhães, 2022). Caso o medicamento esteja em não conformidade com as diretrizes farmacopeias, a empresa responsável pode perder o registro e a licença de funcionamento. Desta forma é essencial o controle da qualidade por meio de testes descritos na farmacopeia (Alves et. al., 2023).

A dipirona é um medicamento de fácil acesso tanto por ser classificada como MIP (Medicamento isento de prescrição), quanto pelo seu valor de baixo custo. É categorizada como analgésico e antipirético, e está na lista de medicamentos candidatos à bioinsenção de acordo com a instrução normativa N° 10, de 29 de setembro de 2016, desta forma não precisam de estudos de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência *in vivo*, porém deve cumprir os requisitos de qualidade nos ensaios *in vitro* (Santos et. al., 2021).

No Brasil a dipirona está listada na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) desde que foi criada em 1971. Podendo ser encontrada como medicamento de referência, similar ou genérico, na forma de comprimidos, supositórios, suspensão, xaropes, soluções, injetáveis ou combinações com outros princípios ativos. A forma farmacêutica sólida oral é a mais frequentemente prescrita, por causa da sua facilidade de administração e boa solubilidade (Giordani e Melo, 2012). A dipirona é o analgésico mais consumido pelos brasileiros, cerca de 30% dos analgésicos utilizados possuem dipirona. Diante do fato é relevante a realização de um estudo contínuo do controle da qualidade deste medicamento (Alcântara, et. al., 2023).

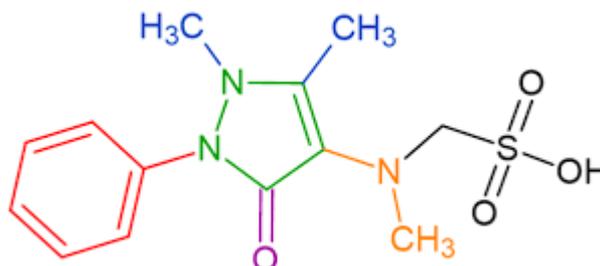
Os principais testes Físico-químicos citados na farmacopeia para forma farmacêutica sólida do tipo comprimido são as análises de peso, friabilidade, dureza, doseamento, uniformidade de dose unitária, dissolução, desintegração (Brasil, 2019a). Além dos testes físico-químicos outras características são relevantes como, por exemplo, cor, odor, cheiro, embalagem inadequada, falta de informação no rótulo, problemas com o registro do produto e o controle microbiológico. (Damasceno et. al., 2019).

Diante do disposto o estudo teve como objetivo avaliar a qualidade de comprimidos de 500 mg de dipirona pertencentes a diferentes laboratórios, comercializados na cidade de Campina Grande, comparando medicamento de referência, genérico e similar.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 História da Dipirona

Figura 1 – Estrutura Molecular da Dipirona



Fonte: Grau Farmacêutico, (2024).

O Metamizol, mais conhecido como dipirona foi desenvolvido na Alemanha em 1920, entretanto sua síntese aconteceu por volta de 1883, quando a única fonte de cessar a febre era a partir de produtos derivados da casca da cinchona, família das rubiáceas. Os produtos não tinham boa eficiência e eram caros, devido a difícil obtenção dos insumos. Dessa forma um laboratório farmacêutico alemão conseguiu sintetizar a antipirina que é um derivado pirazolônico, tornando mais fácil o tratamento da febre e outras diversas doenças da época como tuberculose, malária e outras epidemias. A propriedade analgésica só foi constatada alguns anos depois de sua síntese, em 1889, durante um surto de gripe na Europa, no qual o medicamento foi extensamente utilizado. As propriedades analgésicas foram evidenciadas pela síntese e introdução no mercado alemão em 1921 por um novo composto, a primeira pirazolona de uso clínico nomeada dipirona. No Brasil, a dipirona foi introduzida em 1922 pela Hoechst AG, com o nome de Novalgina (Nascimento, 2005).

A dipirona tem densidade aparente de 0,31 g/ml e densidade compactada de 0,61 g/ml, no seu estado sólido está na forma anidra e monoidratada, tanto da forma molecular quanto do sal sódico, sendo a forma de sal a mais utilizada. É instável à temperatura e à luz, pois catalisam a hidrólise deixando a solução mais alaranjada. Não há incompatibilidades com outros fármacos ou adjuvantes. A DL_{50} testada em ratos por via oral é de 2470 mg/kg (Grau Farmacêutico, 2024).

Até os dias atuais divide opiniões sobre os efeitos colaterais que podem ser graves, como a agranulocitose que é a redução dos leucócitos retardando a resposta

do organismo no combate às infecções. Por causa dos seus efeitos o fármaco é proibido em alguns países, mas liberados em outros como no Brasil. A liberação ocorreu devido à estudos que demonstraram que os efeitos variavam de acordo com algum interferente genético desconhecido, ou seja, não era regra que todos que fizessem o uso do medicamento desenvolvesse agranulocitose, por exemplo (Correa, et. al., 2019).

Desde 1979 a dipirona é proibida nos Estados Unidos da América, na Europa é vendida apenas sob prescrição médica e no Brasil é comercializada livremente nas farmácias sem necessidade de prescrição. No Brasil o medicamento é bem aceito e sem relatos de reações adversas graves justificáveis de proibição do fármaco (Correa, et. al., 2019).

2.2 Características Farmacológicas

A dipirona sódica (metamizol) possui ação analgésica e antitérmica, com ação anti-inflamatória relativamente discreta, provavelmente pela sua baixa permeabilidade em tecidos inflamados. Sua ação analgésica se dá pela redução direta da atividade dos nociceptores, bloqueando os canais de entrada de cálcio, diminuindo a percepção de dores leves e moderadas (Correa, et. al., 2019). É encontrado principalmente como um pó cristalino, quase branco e inodoro, solúvel em água e em metanol, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio (Knappmann e Melo, 2010).

Na forma sólida pode ser oxidada a 4-formilaminoantipirina, quando em contato com soluções ácidas é transformada em 4-formilmetilaminoantipirina, em soluções aquosas neutras está em equilíbrio com hidroximetanossulfonato de sódio e 4-metilaminoantipirina, que pode ser oxidado e hidrolisado por duas possíveis vias. Uma delas leva ao ácido metilrubazônico e a outra via alternativa leva a bismetilantipirina. Na estocagem prolongada também pode ocorrer degradação e aparecer o 4-hidroxiantipirina, produto da reação (Silva, et. al., 2011).

2.3 Referência, Genérico e Similar

O medicamento de referência é o inovador, sendo objeto de patente da empresa ligada ao seu desenvolvimento. É registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, e sua eficácia, segurança e qualidade são comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. Os medicamentos genéricos são medicamentos semelhantes a um produto de referência, podendo ser intercambiáveis com a sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas. Apresentam logotipo de genérico nas embalagens externas, de acordo com a resolução n. 47 de abril de 2001, sendo produzidos após a expiração ou renúncia da proteção da patente ou de outros direitos de exclusividade. Assim como os medicamentos genéricos, os similares são medicamentos similares aos existentes antes da lei dos genéricos na qual apresentam o mesmo princípio ativo do medicamento de referência, a mesma concentração, a mesma forma farmacêutica, mesma via de administração, mesma posologia e indicação terapêutica (Freitas et. al., 2014).

2.4 Controle da Qualidade na Indústria Farmacêutica Brasileira

Conforme a RDC nº 658 de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, o controle de qualidade tem a finalidade de certificar que o armazenamento dos medicamentos realizado por parte do fabricante, a distribuição e o manejo posterior garantam que a qualidade do medicamento será mantida por todo o prazo de validade (Brasil, RDC nº 658 de 30 de março de 2022).

O controle de qualidade é um conjunto de medidas com objetivo de garantir a qualidade do medicamento em todo seu processo produtivo até o consumidor final e/ou expiração do prazo de validade, atendendo as normas do compêndio oficial referente a sua identificação, ação farmacológica, teor, pureza eficácia e inocuidade, observando as especificações documentadas nos procedimentos internos da indústria para garantir não apenas a eficácia e segurança, mas também os aspectos relacionados a satisfação e adesão do paciente ao tratamento. É um importante segmento do setor farmacêutico que requer pessoal com conhecimento técnico especializado e alto investimento em infraestrutura, permitindo análises precisas (Brasil, RDC nº 658 de 30 de março de 2022); (Brasil, 2019^a).

2.5 Testes Físico-químicos Para Formas Farmacêuticas Sólidas do tipo Comprimidos Não Revestíveis

2.5.1 Identificação

Os ensaios de identificação possibilitam verificar se a identidade do material sob exame está de acordo com o rótulo de sua embalagem. Embora específicos, não são suficientes para estabelecer prova absoluta de identidade. Entretanto, o não cumprimento dos requerimentos de um ensaio de identificação pode significar erro de rotulagem do material. Outros testes e especificações na monografia contribuem para a confirmação da identidade (Correa, et. al., 2019).

Os métodos clássicos são baseados em ensaios químicos, são confiáveis com baixo custo e a possibilitam a utilização para identificação de fármacos em medicamentos acabados. Para identificação da dipirona sódica, utiliza-se o método clássico por meio de reações químicas, através de reagentes como o peróxido de hidrogênio que desenvolvem mudança na coloração do fármaco (Correa, et. al., 2019).

2.5.2 Determinação de Peso Médio

A determinação de peso do comprimido certifica ao medicamento a dose da terapia. Comprimidos que apresentam o peso fora da faixa de especificação pode originar problemas que podem interferir no tratamento farmacoterapêutico, podendo originar menor dosagem ou maior dosagem. No caso de menor dosagem, o comprimido não atende a finalidade terapêutica e no caso de maior dosagem pode gerar reações adversas, efeitos colaterais e ou até mesmo intoxicação medicamentosa (Cruz, 2017).

O peso médio é importante para calcular a uniformidade do envase. Quanto menor a variação, mais uniforme está a amostra. Neste teste é imprescindível a utilização de uma balança devidamente calibrada e com sensibilidade adequada (Correa, et. al., 2019).

2.5.3 Teste de Dureza

O teste de dureza possibilita determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica a comprimidos não revestidos. No teste o comprimido é submetido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N) e o aparelho é calibrado com precisão de 1 N (Brasil, 2019a).

A dureza em comprimido pode afirmar a integridade física dos comprimidos, possibilitando que eles resistam aos choques mecânicos durante os procedimentos de revestimentos, embalagens e transportes (Cruz, 2017).

2.5.4 Teste de Friabilidade

O teste de friabilidade possibilita determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. O teste consiste em pesar, com exatidão, um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido (Brasil, 2019a).

Os comprimidos estão expostos a choques mecânicos, em decorrência da fabricação industrial, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e administração pelo usuário. Sendo assim, as formas farmacêuticas sólidas precisam demonstrar aversão aos choques mecânicos, tendo friabilidade diminuída de forma a garantir sua resistência física devida. Esse teste certifica que os comprimidos estarão íntegros sobre os procedimentos de acondicionamento, revestimento, envelopamento, emblistagem e transporte (Cruz, 2017).

2.5.5 Teste de Desintegração

O teste de desintegração possibilita verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas. O teste não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada (prolongada). A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (Brasil, 2019a).

A monografia individual da dipirona sódica não especifica o tempo limite para desintegração e, por esse motivo, deve ser utilizado o tempo padrão para comprimidos, que é de 30 minutos, conforme descrito na Farmacopeia brasileira (Correa, et. al., 2019).

2.5.6 Doseamento

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade posológica do lote de um medicamento deve conter quantidade de fármaco dentro da faixa especificada para a quantidade declarada. Portanto, o teste de uniformidade de doses unitárias possibilita avaliar a quantidade de fármaco contida em unidades individuais do lote e, verificar se estas quantidades são uniformes, considerando as unidades testadas (Brasil, 2019a).

A determinação do teor dos princípios ativos é um dos ensaios analíticos mais relevantes de controle de qualidade físico-químico, sendo que, através deste teste é possível saber a verdadeira concentração do fármaco a qual tem relação da dose que será gerida com propósito de alcançar uma finalidade terapêutica. Assim, se o indivíduo receber uma dose abaixo da especificação não terá efeito farmacológico ou se for administrada uma dose alta poderá desenvolver toxicidade (Cruz, 2017).

2.5.7 Teste de Segurança Biológica

Com esse teste é possível determinar o número total de bactérias mesofílicas e fungos em produtos e matérias-primas não estéreis, é aplicado para determinar se o produto está de acordo com às exigências microbiológicas farmacopeicas (Brasil, 2019a).

2.5.8 Embalagem, Armazenamento e Rotulagem

Embalagem é o invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, os medicamentos, as drogas, os insumos e outros produtos. A embalagem pode ser dividida em embalagem primária ou secundária, a primária é aquela que mantém contato direto com o medicamento, por exemplo, ampola, bisnaga, envelope, estojo, flaconete, frasco de vidro ou de plástico, frasco-ampola, cartucho. Já a embalagem secundária é a embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias (Brasil, RDC N° 768 de 12 de dezembro de 2022).

Rótulo é a identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagem. A confecção dos rótulos deverá obedecer às normas vigentes do órgão federal de Vigilância Sanitária (Brasil, RDC N° 768 de 12 de dezembro de 2022).

Nas tabelas 01 e 02 podemos verificar as informações Mínimas exigidas na embalagem primária e secundária, de acordo com a RDC N° 768 de 12 de dezembro de 2022.

Tabela 1 – Informações Mínimas Exigidas nas Embalagens Primárias

I - o nome de medicamento, se houver
II - a DCB de cada insumo farmacêutico ativo em letras minúsculas, conforme disposto no inciso II do art. 3º desta Resolução;
III - a concentração de cada insumo farmacêutico ativo, conforme disposto na Seção III do Capítulo II;
IV - a via de administração por extenso, conforme Vocabulário Controlado ou, quando ausente, conforme aprovado no registro ou previsto na notificação;
V - a quantidade total de peso líquido ou volume, para medicamentos nas formas farmacêuticas líquidas e semissólidas;
VI - o nome da detentora do registro ou da notificação ou sua logomarca e/ou logotipo;
VII - a data de validade e o número de lote;
VIII - o telefone, ou pictograma que o represente, do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) definido pela empresa detentora do registro ou da notificação;
IX - as frases e/ou imagens de alerta quando expressamente mencionadas no Capítulo III desta resolução;

Fonte: Brasil, (RDC N° 768 de 12 de dezembro de 2022).

Tabela 2 - Informações Mínimas Exigidas nas Embalagens Secundárias

I - o nome comercial do medicamento, se houver, seguindo as definições da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 59, de 10 de outubro de 2014, e suas atualizações;
II - a Denominação Comum Brasileira (DCB) do(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) em letras minúsculas.
III - a concentração de cada insumo farmacêutico ativo, conforme a Seção III do Capítulo II;
IV - a via de administração por extenso, conforme Vocabulário Controlado ou, quando ausente, conforme aprovado no registro ou previsto na notificação;
V - a forma farmacêutica específica, conforme Vocabulário Controlado ou, quando ausente, conforme aprovado no registro ou previsto na notificação;
VI - a restrição de uso, incluindo a frase, em caixa alta e negrito, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE ___", "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ___", indicando a idade mínima (em meses ou anos) ou peso mínimo (em quilos) ou

superfície corporal mínima (em mg/m²) ou "USO ADULTO e PEDIÁTRICO", no caso de medicamentos sem restrição de uso por idade ou peso/superfície corporal, conforme a condição aprovada no registro ou previsto na notificação;

VII - a frase "PROIBIDA A VENDA", de forma indelével, conforme disposto nesta norma;

VIII - a logomarca, logotipo ou nome da empresa farmacêutica titular do registro ou da notificação, e/ou das empresas farmacêuticas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do medicamento, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias;

Fonte: Brasil, (RDC N° 768 de 12 de dezembro de 2022).

Normalmente o armazenamento de comprimidos deve ser em recipientes bem fechados, protegidos da luz e permanecer em temperatura abaixo dos 30°C (Brasil, RDC N° 768 de 12 de dezembro de 2022).

2.5.9 Bula

A resolução N°831, de 6 de dezembro de 2023 é a que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. A bula deve apresentar fonte Times New Roman no corpo do texto com tamanho mínimo de 10 pt (dez pontos) nas bulas para o paciente, com espaçamento simples entre letras. Quando houver necessidade, o limite de redução do espaçamento entre letras será de -10% (menos dez por cento), deve apresentar texto com espaçamento entre linhas de no mínimo 11 pt (onze pontos) nas bulas para o paciente e apresentar colunas de texto com no mínimo 50 mm (cinquenta milímetros) de largura; Ter o texto alinhado à esquerda ou justificado, hifenizado ou não, utilizar caixa alta e negrito para destacar as perguntas e os itens de bula, possuir texto sublinhado e itálico apenas para nomes científicos, ser impressas na cor preta em papel branco de forma que, quando a bula estiver sobre uma superfície, a visualização da impressão na outra face não interfira na leitura (Brasil, RDC N°831, de 6 de dezembro de 2023).

Para medicamentos com bula padrão informações mínimas são exigidas em três categorias, dispostas na tabela 03.

Tabela 3 – Informações Mínimas Exigidas na Bula

Identificação do medicamento
1. Nome comercial ou marca
2. Denominação genérica (DCB)
3. Forma farmacêutica
4. Vias de administração
5. Apresentações comercializadas
6. “Uso pediátrico e (ou) adulto” em destaque
7. Composição: qualitativa e quantitativa para o princípio ativo e qualitativa para excipientes
8. Peso, volume líquido ou quantidade de unidades
Informações ao paciente
1. Ação do medicamento, ou “como este medicamento funciona”?
2. Indicações do medicamento, ou “por que este medicamento foi indicado”?
3. Riscos do medicamento ou “quando não devo usar este medicamento”?
4. Modo de usar ou “como devo usar este medicamento”?
5. Dose em unidades de peso do medicamento/kg corpóreo e concentração do medicamento por unidade de volume
6. Em destaque, na bula, a equivalência de gotas para cada ml
7. Inclusão das informações: “Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica” “Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento”
8. Conduta em caso de superdose ou “o que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez”?
9. Cuidados de conservação e uso ou “onde e como devo guardar este medicamento”?
10. Inclusão das seguintes expressões: “Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças”
Dizeres legais
1. N o de registro na Anvisa/MS
2. Farmacêutico responsável com CRF
3. Nome completo e endereço do fabricante e titular do registro
4. CNPJ
5. Telefone do SAC da empresa

Fonte: Brasil, (RDC N°831, de 6 de dezembro de 2023).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a qualidade de comprimidos de 500 mg de dipirona pertencentes a diferentes laboratórios, comercializados na cidade de Campina Grande-PB, comparando medicamento de referência, genérico e similar.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar se a embalagem e rotulagem estão de acordo com a RDC N°831 de 6 de dezembro de 2023;
- Realizar o ensaio de identificação dos comprimidos de dipirona;
- Determinar o peso médio dos comprimidos;
- Determinar a dureza dos comprimidos;
- Realizar o teste de friabilidade nos comprimidos;
- Aplicar o teste de desintegração nos comprimidos;
- Realizar o doseamento dos comprimidos;
- Aplicar os testes de segurança biológica nos comprimidos;

4. METODOLOGIA

As metodologias empregadas neste trabalho seguem diretrizes da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019a).

4.1 Métodos

4.1.1 Identificação

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Pesou-se na balança analítica 0,5 g de pó de dipirona monoidratada e logo após foram adicionadas gotas de peróxido de hidrogênio concentrado. Ao desenvolver uma cor azul que passa rapidamente para o vermelho intenso resultando em uma reação fortemente exotérmica, o teste de identificação positiva para dipirona (Brasil, 2019a).

4.1.2 Determinação do Peso Médio

Foram pesados individualmente, 20 comprimidos de dipirona monoidratada e aplicado o cálculo para determinar o peso médio. Segundo a farmacopeia pode-se tolerar duas unidades fora dos limites especificados em relação ao peso médio, no entanto nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Para os comprimidos utilizados do tipo não revestidos com concentração igual ou superior a 250 mg, nesse caso de acordo com a tabela o limite de variação é de $\pm 5,0\%$ (Brasil, 2019a).

4.1.3 Teste de Dureza

O experimento de dureza foi realizado com 10 comprimidos, sempre anulando partículas ou resíduos superficiais em cada determinação. Todos os comprimidos foram testados separadamente com o auxílio de um durômetro, onde aplicou-se uma força até o aparecimento de uma ranhura no comprimido. O resultado foi apresentado através das médias dos valores obtidos individualmente. (Brasil, 2019a).

4.1.4 Teste de Friabilidade

Na análise de friabilidade foram utilizados 20 comprimidos de dipirona monoidratada, onde foram pesados na balança analítica com exatidão e logo após inseridos no friabilômetro. O aparelho foi ajustado em 25 rotações por minuto por exatos 4 minutos de teste. Após desligado o aparelho se faz uma limpeza na superfície dos comprimidos com o auxílio de um pincel de cerdas macias e os mesmos são novamente pesados. Para bons resultados nenhum comprimido deve apresentar-se quebrado, rachado ou repartido. O ideal é que a perda de peso seja igual ou inferior a 1,5% do seu peso (Brasil, 2019a).

4.1.5 Teste de Desintegração

Para o teste de desintegração são utilizados seis comprimidos, ou seja, é adicionado um comprimido no desintegrador. A água utilizada como líquido de imersão é mantida à (37 ± 1) °C com auxílio de um termostato. Após todo o preparo o sistema será iniciado e depois de 30 minutos todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados (Brasil, 2019a).

4.1.6 Doseamento

O doseamento foi realizado pesando uma quantidade de pó equivalente a 0,35 g de dipirona monoidratada, onde foi transferida em seguida para um erlenmeyer. Foram adicionadas 25 mL de água, 5 mL de ácido acético glacial e agitou-se até dispersão homogênea. A mistura foi titulada com uma solução de iodo 0,05 M SV (15°C), utilizando como indicador 1 mL de amido SI. Cada mL de iodo gasta equivale a 17,57 mg de dipirona monoidratada (Brasil, 2019b).

4.1.7 Teste de Segurança Biológica

Foram transferidos 10 g do pó de dipirona para 90mL de solução salina, a partir daí foram realizadas mais duas diluições. A determinação foi feita pelo método pour plate, adicionando 1 mL da amostra em placas de petri e se verte separadamente Ágar Nutriente e Ágar Sabouraud Dextrose. As placas foram incubadas, Ágar Nutriente a $(32,5 \pm 2,5)$ °C por 4 dias e as placas de Ágar Sabouraud dextrose a $(22,5 \pm 2,5)$ °C por 7 dias para o número de microrganismos aeróbios totais e bolores e leveduras. Com a média aritmética das placas se calculado o número de UFC por grama ou mL do produto (Brasil,2019a).

4.1.8 Embalagem, Armazenamento e Rotulagem

Através da RDC n° 768 de 12 de dezembro de 2022, avaliou-se os requerimentos específicos para embalagem, armazenamento e rotulagem de medicamentos isentos de prescrição médica.

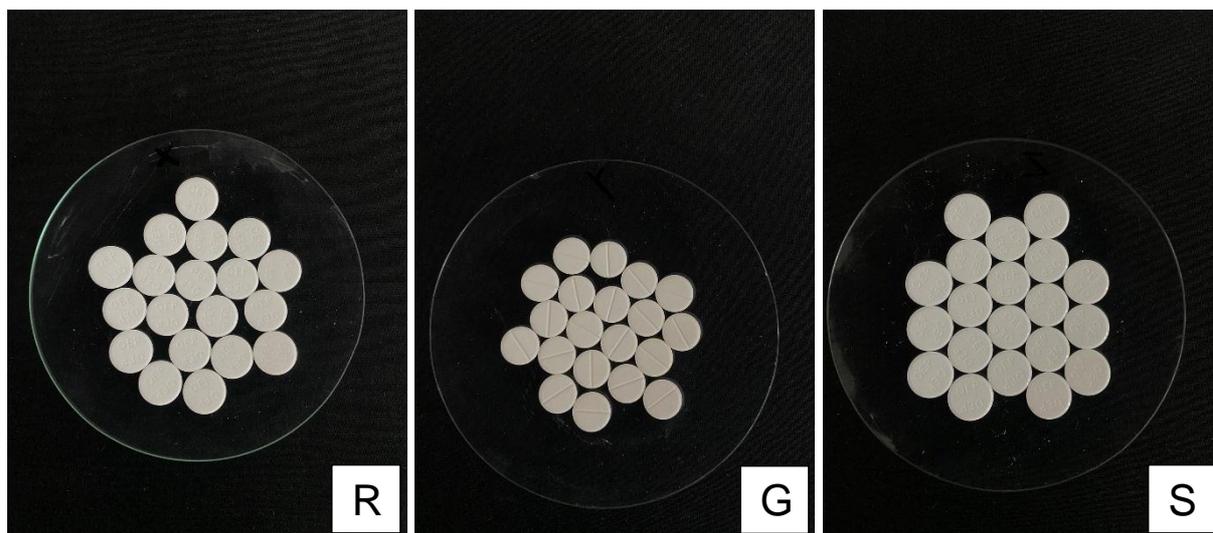
4.1.9 Bula

Através da RDC n° 831 de 6 de dezembro de 2009, avaliou-se as regras para a elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A figura 2 apresenta o aspecto visual dos comprimidos de dipirona: Referência (R), Genérico (G) e Similar (S).

Figura 2 – Amostras de Comprimidos de Dipirona: Referência (R), Genérico (G) e Similar (S)



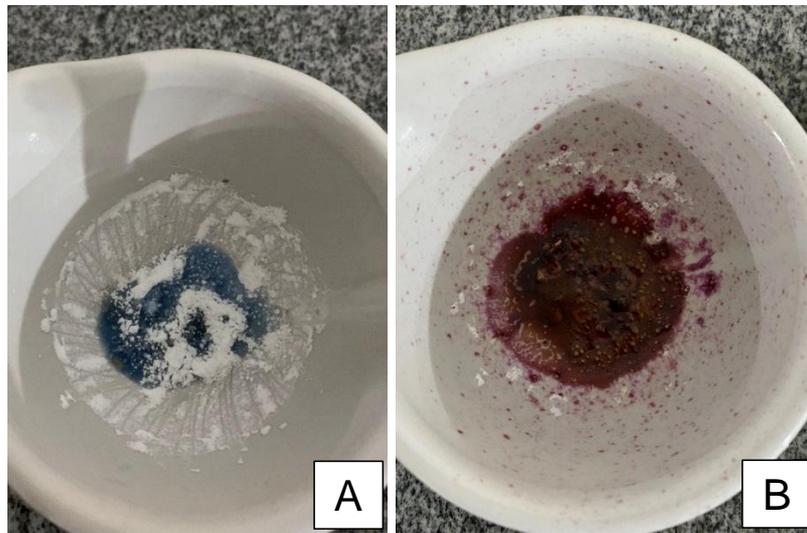
Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Os comprimidos contêm 500 mg de dipirona monoidratada, possuindo cor predominantemente branca, com exceção do medicamento G que tinha aparência branca, porém mais amarelada. Estavam limpos, sem rebarbas ou fissuras e eram circulares. As amostras R e S eram iguais em tamanho 1,3 cm de diâmetro x 0,3 cm de largura, e logomarcas presentes nos comprimidos, já a amostra G possuía 1,1 cm de diâmetro x 0,5 cm de largura sem logomarca presente, porém possuía sulcos centrais.

5.1 Identificação

Na figura 02 podemos visualizar a mudança na coloração do pó da dipirona após verter peróxido de hidrogênio sobre ela, inicialmente o meio apresenta coloração azul (Figura A) e logo depois muda a coloração para vermelho (Figura B) com uma reação altamente exotérmica ao mesmo tempo que ocorre liberação de gás.

Figura 2 – Mudança de Coloração do Teste de Identificação de Comprimidos de Dipirona



Fonte: Elaborada pela autora (2024)¹.

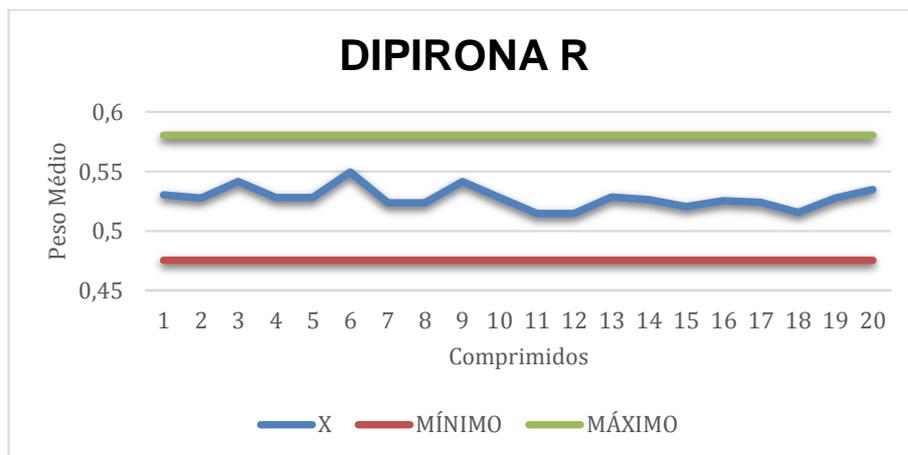
¹ Figura A apresenta a dipirona com coloração azul após adição de H_2O_2 e figura B apresenta a dipirona com coloração vermelha após a reação exotérmica com o H_2O_2 .

As análises utilizando reações químicas não identificam toda a molécula do fármaco, apenas grupos funcionais. Na identificação da dipirona preconiza-se que aconteçam quebras de ligações orgânicas nos grupos hidrazina quinolínico e pirazol, possíveis oxidações, com formação de espécies de transição, liberação de gás (O_2) e calor (reação exotérmica). No caso o teste de identificação é apenas qualitativo (Santos, 2021).

5.2 Determinação de Peso Médio

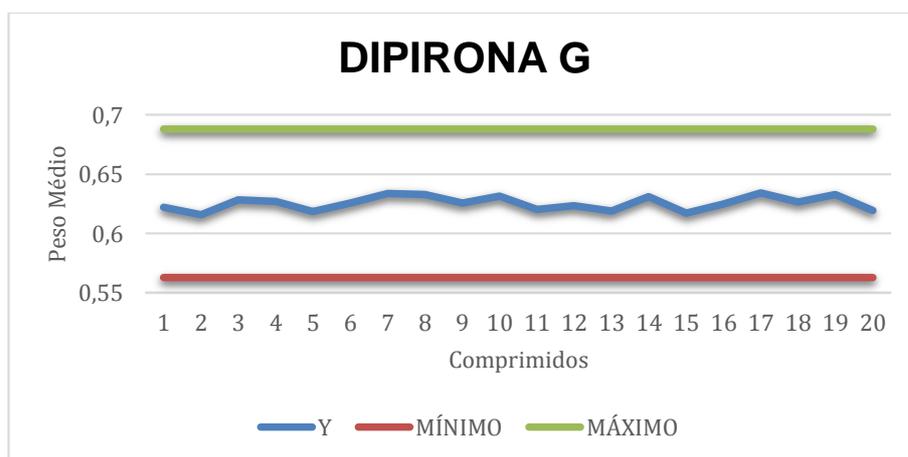
Os gráficos 01, 02 e 03 revelam o comportamento da variação do peso médio de acordo com os limites máximos e mínimos permitidos pela legislação vigente. Em seguida na tabela 04 estão descritos os valores referentes ao peso médio, limites máximos, limites mínimos e desvio padrão dos dados.

Gráfico 1 – Resultado do Peso Médio do Medicamento R



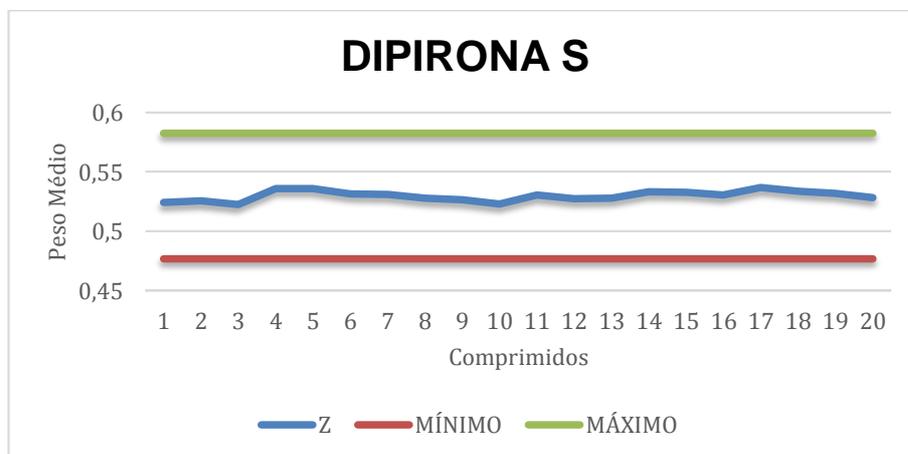
Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Gráfico 2 – Resultado do Peso Médio do Medicamento G



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Gráfico 3 – Resultado do Peso Médio do Medicamento S



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Tabela 4 – Resultados do Teste de Peso Médio

	R	G	S
Peso Médio (mg)	0,5276	0,6257	0,5298
Limite Máximo	0,5804	0,6881	0,5828
Limite Mínimo	0,4749	0,5630	0,4768
Comprimidos Acima	0	0	0
Comprimidos Abaixo	0	0	0
DP	0,0089	0,0059	0,0042
DPR (%)	1,69	0,94	0,80
Resultado	APROVADA	APROVADA	APROVADA

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

De acordo com os resultados obtidos e plotados nos gráficos 01, 02 e 03 podemos concluir que nenhuma das amostras testadas passaram dos limites máximos ou mínimos calculados de acordo com a farmacopeia.

Nos estudos de Santos, apenas um dos comprimidos do medicamento similar apresentou-se abaixo do limite inferior. Entretanto é aceitável até dois comprimidos fora do limite estabelecido, o que não posiciona o lote para não conformidade analisados (Santos,2021).

Já nos estudos de Alves, todas as amostras demonstraram que estavam dentro do limite especificado pela Farmacopeia Brasileira, semelhante ao presente estudo (Alves, 2023).

Quanto menor a variação do peso mais uniforme a amostra está, isso quer dizer que a dosagem contida no medicamento está homogênea em todos os comprimidos. Peso muito variável entre os comprimidos indicam desacordos no produto que podem ser perigosos por levarem a doses maiores, gerando toxicidade ou menores não gerando o efeito terapêutico desejado (Alcântara, 2023).

5.3 Teste de Dureza

A tabela 05 exibe os valores de dureza média obtidos através da força exercida e medida sob comprimidos a partir de um durômetro.

Tabela 5 – Resultados do Teste de Dureza

	R	G	S
Dureza Média (N)	32,95	73,65	32,75
DP	9,75	21,31	13,44

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

O teste de dureza garante que comprimidos não venham apresentar rachaduras ou quebras ao longo da logística ou armazenamento que comprometem sua qualidade e representam falhas no processo produtivo. A dureza é diretamente proporcional a força de compressão e inversamente a sua porosidade e pode ser medida através do durômetro (Alcântara, 2023).

De acordo com o que foi exposto anteriormente, os resultados de dureza são apenas informativos, o medicamento G foi o que teve maior valor, sendo o mais resistente de todos, logo depois o medicamento S e por fim o R sendo o medicamento menos resistente à ruptura.

5.4 Teste de Friabilidade

A tabela 06 exibe os valores de friabilidade dos medicamentos de Referência (R), Genérico (G) e similar (S), obtidos a partir do friabilômetro, aparelho que serve para medir a resistência dos comprimidos à impactos.

Tabela 6 – Resultados do Teste de Friabilidade

	R	G	S
Perdas (%)	0,13	0,08	0,19
Resultado	APROVADA	APROVADA	APROVADA

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

De acordo com a farmacopeia os comprimidos que passam pelo teste de friabilidade não podem ter perdas de massa acima de 1,5%. Todas as amostras testadas foram aprovadas, a amostra R teve 0,13%, a amostra G 0,08% e a amostra S 0,19% de perdas. Os resultados do teste de dureza são compatíveis com os resultados de friabilidade, já que quanto mais resistente é o comprimido menos massa ele vai perder se for submetido a uma fricção.

Nos testes de Santos, após serem submetidos ao teste, todas as amostras apresentaram baixa porcentagem de perda de pós com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso para os medicamentos referência, genéricos e similares (Santos, 2021).

Alves relatou no que as amostras R, G e S evidenciam perdas de 0,27%, 0,02% e 0,17%, respectivamente. Todas as amostras foram aprovadas de acordo com o regulamento (Alves, 2023).

5.5 Teste de Desintegração

Tabela 7 - Resultados do Teste de Desintegração

Amostra	Tempo (min)	Resultado
R	3'48''	APROVADA
G	7'51''	APROVADA
S	4'41''	APROVADA

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Todos os comprimidos se desagregaram rapidamente, a farmacopeia preconiza até 30 min, então todas as amostras foram aprovadas, a amostra R foi a mais rápida enquanto a S foi a que mais demorou entre elas.

Alves relatou em seu estudo que a amostra de referência apresentou um tempo de desintegração inferior aos demais, demonstrou perda de pó superior às outras amostras e menor resultado nos ensaios de dureza. Alves, 2023)

5.6 Doseamento

Tabela 8 – Resultados do Teste de Doseamento

Amostra	Concentração em mg	Varição da Concentração real x referência	Limite de variação	Resultado
R	464,35	-7,13%	±10%	APROVADA
G	464,35	-7,13%	±10%	APROVADA
S	464,35	-7,13%	±10%	APROVADA

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

O teste de doseamento é efetuado para verificar se a dose do medicamento está de acordo com o indicado pelo fabricante, pois alterações nas dosagens corretas do fármaco podem levar a falhas terapêuticas ou até mesmo a efeitos tóxicos (Alcântara, 2023).

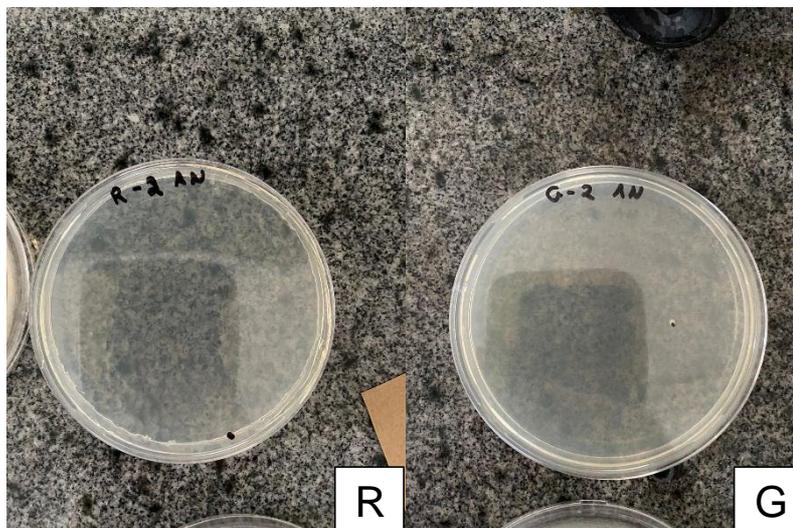
As titulações dos medicamentos foram equivalentes, todas utilizaram a mesma quantidade de reagente de iodo, então tiveram os mesmos resultados, -7,13% de variação do valor real, quando pode-se obter até 10%.

Alves relatou em seu estudo que todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios no ensaio de doseamento superior ou inferior da quantidade declarada de fármaco presente na formulação (Alves, 2023).

5.7 Teste de Segurança Biológica

A figura 04 mostra duas placas de petri com crescimento de uma colônia de bactéria em cada, correspondente aos medicamentos de referência e genérico, onde a presença das colônias não anulam o produto, que posteriormente foram analisadas em meios seletivos para pesquisa de *E. coli*, apresentados na figura 05. Na tabela 09 estão os resultados da quantidade de unidades formadoras de colônias de cada medicamento.

Figura 4 – Placas com Bactéria Desenvolvida em Ágar Nutriente



Fonte: Elaborada pela autora (2024).²

² A figura R mostra o crescimento na placa de petri referente ao medicamento de referência, enquanto a figura G faz referência ao medicamento genérico.

Tabela 9 – Resultados da contagem de UFC

Amostra	UFC/g
R	< 100
G	< 100
S	< 100

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Figura 5 – Pesquisa de E. coli em Caldo EC e Verde Brilhante



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

A farmacopeia recomenda para a avaliação de segurança biológica a realização dos testes de contagem do número total de micro-organismos mesófilo e a pesquisa de micro-organismos patogênicos. Na contagem de microrganismos é possível determinar o número total de bactérias mesofílicas e na pesquisa de micro-organismos patogênicos verificar a presença ou a ausência de microrganismos específicos em meios seletivos, isso para produtos e matérias-primas não estéreis, entretanto, nenhum dos artigos analisados por Alcântara realizaram esses testes. (Alcântara, 2023)

No presente estudo apenas houve o crescimento de bactérias no meio Ágar Nutriente, apenas uma colônia na diluição 10^{-2} , na amostra R e G em apenas uma placa da duplicata.

Com o crescimento das bactérias foi necessária a pesquisa de patógenos, no caso da farmacopeia preconiza a pesquisa de *Escherichia coli* nas colônias que cresceram. Os meios utilizados foram o caldo EC e o verde brilhante, que deram resultados negativos para as duas colônias encontradas.

5.8 Embalagem, Armazenamento e Rotulagem

Tabela 10 – Análise das Informações Apresentadas na Embalagem Primária

	R	G	S
1.Nome Comercial	S	-	S
2.Denominação genérica da subst. ativa	S	S	S
3.Concentração por unidade posológica	S	S	S
4.Nome do detentor do registro	S	S	S
5.Número de lote e validade	S	S	S
6.Via de administração	S	S	S
7.Quantidade/Peso	S	S	S
8.Telefone/SAC	S	S	S
9.Frases de Alerta	N	S	S

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Dentre as amostras analisadas no quesito embalagem primária, apenas o medicamento de referência deixou de apresentar o quesito “Frases de Alerta”, o medicamento genérico e similar apresentou todos os tópicos. Os blisters não apresentaram nenhum dano.

Tabela 11 – Análise das Informações Apresentadas na Embalagem Secundária

	R	G	S
1. Nome Comercial	S	-	S
2. Denominação genérica da subst. Ativa	S	-	S
3. Nome e endereço do detentor do registro	S	-	S
4. Nome do fabricante e local de fabricação	S	-	S
5. N° do CNPJ do titular do registro	S	-	S
6. “Indústria Brasileira”	S	-	
7. Nome do responsável técnico, CRF e sigla do estado	S	-	N
8. Número do lote	S	-	S
9. Data de fabricação	S	-	S
10. Data de validade	S	-	S
11. M.S. seguido do número de registro no Ministério da Saúde	S	-	N
12. Composição qualitativa e quantitativa	S	-	S
13. Peso, volume ou quantidade	S	-	S
14. Concentração do fármaco por unidade posológica	S	-	S
15. Via de administração	S	-	S
16. “Informações ao paciente, indicações, contraindicações e precauções – vide bula”	S	-	S
17. “Uso Pediátrico” ou “Uso Adulto”	S	-	S
18. Código de barras	S	-	S
19. Telefone do SAC da empresa	S	-	S
20. Cuidados de conservação	S	-	S
21. “Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças”	S	-	S
22. Apresentar tinta reativa e lacre ou selo de segurança	S	-	S
23. Nome comercial e denominação genérica com letra maior que 1,5 mm	S	-	S
24. Apresentar tinta reativa e sobre ela a palavra “qualidade”	S	-	S
25. Tinta reativa colocada na lateral da embalagem	S	-	S
26. Em destaque e no mesmo campo denominação genérica empregando a DBC em tamanho de no mínimo 50% do nome comercial	S	-	S

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

O medicamento G não foi vendido com a embalagem secundária, o que não invalida o mesmo, no entanto tornou-se impossível a coleta de informações do mesmo. O R respeitou todos os requisitos exigidos da forma correta, enquanto o S não apresentou nome do responsável técnico com número de registro, como também não informou a sigla M.S. seguida de registro no ministério da saúde.

Na embalagem secundária R e S foi observada a presença de QR code para bulas, RDC N° 885/2024 que, no entanto, não exclui o fornecimento de bulas impressas, para que toda a população tenha acesso à bula.

5.9 Bula

Tabela 12 – Análise das Informações Apresentadas na Bula

	R	G	S
Identificação do medicamento			
1. Nome comercial ou marca	S	-	S
2. Denominação genérica (DCB)	S	S	S
3. Forma farmacêutica	S	S	S
4. Vias de administração	S	S	S
5. Apresentações comercializadas	S	S	S
6. “Uso pediátrico e (ou) adulto” em destaque	S	S	S
7. Composição: qualitativa e quantitativa para o princípio ativo e qualitativa para excipientes	S	S	S
8. Peso, volume líquido ou quantidade de unidades	S	S	S
Informações ao paciente			
1. Ação do medicamento, ou “como este medicamento funciona”?	S	S	S
2. Indicações do medicamento, ou “por que este medicamento foi indicado”?	S	S	S
3. Riscos do medicamento ou “quando não devo usar este medicamento”?	S	S	S
4. Modo de usar ou “como devo usar este medicamento”?	S	S	S
5. Dose em unidades de peso do medicamento/kg corpóreo e concentração do medicamento por unidade de volume	S	S	S
6. Em destaque, na bula, a equivalência de gotas para cada ml	-	-	-
7. Inclusão das informações: “Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica” “Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento”	S	S	S
8. Conduta em caso de superdose ou “o que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez”?	S	S	S
9. Cuidados de conservação e uso ou “onde e como devo guardar este medicamento”?	S	S	S
10. Inclusão das seguintes expressões: “Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de	S	S	S

crianças”

Dizeres legais

1. N o de registro na Anvisa/MS	S	S	S
2. Farmacêutico responsável com CRF	S	S	N
3. Nome completo e endereço do fabricante e titular do registro	S	S	S
4. CNPJ	S	S	S
5. Telefone do SAC da empresa	S	S	S

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

As bulas dos medicamentos foram analisadas em concordância com os critérios da legislação vigente. As amostras referência e genérico estavam de acordo em todos as regras mínimas exigidas pela RDC de 2023, a amostra similar ficou em desacordo apenas com a informação sobre o farmacêutico responsável juntamente com o número de registro do mesmo.

6.0 CONCLUSÃO

A garantia da qualidade dos medicamentos é indispensável para um efeito terapêutico apropriado trazendo resultados positivos para os usuários, e são os testes físico-químicos que indicam se o medicamento se encontra de acordo com as conformidades exigidas. As três amostras deste estudo foram analisadas de acordo com a farmacopeia e passaram pelos principais testes de análise da qualidade.

De acordo com os resultados obtidos as amostras R, G e S estavam em concordância com as especificações exigidas pela farmacopeia para o fármaco em todos os parâmetros, entretanto a amostra R estava em não conformidade com a RDC N° 768 e a amostra S em não conformidade com a RDC N° 831. A conformidade com os parâmetros físico-químicos assegura que o medicamento de referência, o genérico e o similar são equivalentes do ponto de vista farmacêutico, isso não apenas reforça a segurança e a eficácia desses produtos, mas também possibilita a intercambialidade entre eles, proporcionando maior flexibilidade e acesso aos usuários.

REFERÊNCIAS

- ALCÂNTARA, A. S.; SILVA, C. D. S.; SOUZA, I. S.; CÉU, L. P.; SILVA, M. O.; OLIVEIRA, C. M. S.; Controle De Qualidade De Comprimidos De Dipirona. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação – REASE**. São Paulo, v.9.n.05. mai. 2023.
- ALVES, L. H. S.; LEITE, L. P. G.; ARAÚJO, D. Avaliação Da Qualidade E Equivalência Farmacêutica De Comprimidos Não Revestidos Contendo 500 Miligramas De Dipirona Monoidratada. **Revista de Ciências da Saúde, Nova Esperança**. VOLUME 21- NÚMERO 3 - dez/2023.
- BRASIL, Farmacopeia Brasileira, 6. ed. volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019b. 1511p., 2v/il.
- BRASIL, RDC N° 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Agência Nacional de vigilância sanitária. Brasília, DF, 31 mar. 2022.
- BRASIL, RDC N°768, de 12 de dezembro de 2022. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Ministério da saúde. Agência Nacional de vigilância sanitária. Brasília, DF, 14 dez. 2022.
- BRASIL, RDC n°831, de 6 de dezembro de 2023. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Ministério da saúde. Agência Nacional de vigilância sanitária. Brasília, DF, 11 dez. 2023.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa. 2019a.
- CORREA, , Rafaella S.; NETTO, Djalma C.; SILVA, Welington D.; SILVA, Michelli.; **Controle de qualidade físico-químico em amostras de dipirona sódica provenientes de indústria de medicamentos de referência e genéricos**. Rev. ESFERA ACADÊMICA SAÚDE (ISSN 2526-1304), v. 4, n. 2, 2019

CRUZ, Naiara da Paixão; **Controle de qualidade físico-químico de dipirona monoidratada comprimido 500 mg de medicamentos similares, genéricos e de referência comercializados nas farmácias do município de santo antônio de jesus-ba.** Trabalho de conclusão do curso de bacharelado em Farmácia da Faculdade Maria Milza, 2017.

DAMASCENO, E. M. A.; APARECIDA, D.; ALVES. I. S.; SANTOS, L. G. J.; SANTANA, B. M.; Avaliação Da Qualidade Físicoquímica De Comprimidos De Furosemida. **Revista Saúde Viva Multidisciplinar da Ajes.** Vol.2, n. 2, Juína- Mato Grosso, Jan/Dez de 2019.

FREITAS, G.; PIOLOTO, J. A. R.; FILHO, M. A. N.; GOUVEIA, M. S.; **Equivalência entre Medicamentos de Referência, Genéricos e Similares nas Terapêuticas Medicamentosas Crônicas Anti-hipertensivas.** Vol.6, nº1, pp.47-53 (Mar-Mai 2014).

GIORDANI, M. A.; MELO, E. B.; Comparative study of the pharmacopeial quality and dissolution profiles of generic and other drug forms of sodium metamizole (dipyrone) sold in Brazil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.**, 2012;33(3):347-353. 2012.

GRAU FARMACÊUTICO, disponível em: [graufarmaceutico.ufam.edu.br/d/84-dipirona.html.] **Dipirona**, acesso em: 22 de dezembro de 2024.

Knappmann, André Leandro.; MELO, Eduardo Borges de.; **Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil).** Ciência & Saúde Coletiva, 15(Supl. 3):3467-3476, 2010

MAGALHÃES, Hellen Cristiane Silva; **Avaliação dos parâmetros físico-químicos no controle de qualidade dos comprimidos de paracetamol: uma revisão da literatura.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Centro Universitário Ritter dos Reis. Porto Alegre – RS, 2022.

NASCIMENTO, Andréia Peraro do; **Desenvolvimento e validação de metodologia para medicamentos contendo dipirona sódica e cloridrato de papaverina isolados e em associação.** Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – SP, 2005.

SANTOS, E. S.; CARDOSO, A. S. T.; CAZEDEY, E. C. L.; Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista visa em debate**, Vigil. sanit. debate;9(3):58-68. 2021.

SANTOS, Welláine Jéssica Ribeiro, **Análise Físico-Química De Comprimidos De Ácido Acetilsalicílico 100mg Dispensados Em Farmácias De São Luís – Ma.** 2019. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Maranhão, 2019.

SILVA, J. R.; GOMES, C. D.; VELOSO, C. M.; Comparação da Estabilidade da Dipirona Sódica Solução Oral em Frasco de Vidro e Polietileno. **Ensaio e Ciência, Ciências Agrárias, Biológicas e da Saúde.** Vol. 15, N°.6, 2011.