



AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DO MEDICAMENTO
DIPIRONA MONOHIDRATADA SOLUÇÃO ORAL 500 mg mL⁻¹
PRODUZIDA NAS FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO EM SANTO ANTÔNIO
DE JESUS-BA

*Jorge Eduardo Nogueira Souza Fonseca, Marcele Souza Magalhães,
Paulo Roberto Ribeiro Mesquita**

Faculdade Maria Milza-FAMAM, Governador Mangabeira – BA, Brasil

**Corresponding author. E-mail address: prrmesquita@gmail.com*

RESUMO

A farmácia de manipulação é um tipo de estabelecimento em que as atividades são voltadas principalmente para a saúde, onde são manipuladas fórmulas magistrais de acordo com a prescrição de um profissional habilitado. Se constitui em um importante setor do mercado farmacêutico e vem apresentando crescimento nos últimos anos. Um dos motivos se deve ao fato desses estabelecimentos produzirem, muitas vezes, medicamentos mais baratos e principalmente pela possibilidade de associações de princípios ativos e manipulação de dosagens indisponíveis no mercado, o que facilita a adesão do usuário ao tratamento, melhorando sua qualidade de vida. No entanto, é importante ter um controle de qualidade que garanta a eficácia destes medicamentos manipulados. O presente estudo teve como objetivo avaliar a qualidade físico-química e organoléptica do medicamento dipirona monohidratada na forma farmacêutica solução oral de 500mg mL⁻¹ produzidas nas farmácias de manipulação da cidade de Santo Antônio de Jesus-BA. Foram realizados os testes de caracteres organolépticos,



potencial hidrogeniônico (pH), identificações e doseamento do princípio ativo. Todos os ensaios foram realizados conforme metodologia descrita e preconizada pela Farmacopeia Brasileira. Os resultados obtidos demonstram significativas diferenças entre as amostras do produto das três farmácias de manipulação avaliadas. As amostras de dois destes estabelecimentos foram reprovadas nos testes de características organolépticas, pH e doseamento, enquanto que a amostra do terceiro foi reprovada apenas no teste de pH. Assim, todas as amostras foram consideradas reprovadas segundo o preconizado pela ANVISA. Tais resultados asseveram que é necessário uma maior rigorosidade e fiscalização dos padrões de qualidade de medicamentos manipulados nas farmácias magistrais.

Palavras-chave: Controle de qualidade. Doseamento. Farmácia magistral.

**EVALUATION OF THE PHYSICAL-CHEMICAL QUALITY OF THE DIPIRONE
MONOHYDRATED ORAL SOLUTION 500 mg mL⁻¹ PRODUCED IN THE
MANIPULATION PHARMACIES IN SANTO ANTÔNIO DE JESUS-BA**

ABSTRACT

The manipulation pharmacy is a type of establishment where activities are mainly focused on health, where master formulas are manipulated according to the prescription of a qualified professional. It is an important sector of the pharmaceutical market and has been growing in recent years. One of the reasons is due to the fact that these establishments often produce cheaper drugs and mainly because of the possibility of associations of active principles and manipulation of dosages not available in the market, which facilitates the user's adherence to treatment, improving their quality of life. However, it is important to have a quality control that guarantees the effectiveness of these manipulated drugs. The present study aimed to evaluate the physical-chemical and organoleptic quality of the drug dipyrone monohydrate in the



pharmaceutical form oral solution of 500 mg mL⁻¹ produced in the handling pharmacies in the city of Santo Antônio de Jesus-BA. The tests of organoleptic characters, hydrogen potential (pH), identification and dosage of the active principle were carried out. All tests were performed according to the methodology described and recommended by the Brazilian Pharmacopeia. The results obtained demonstrate significant differences between the product samples of the three manipulation pharmacies evaluated. Samples from two of these establishments failed the tests for organoleptic characteristics, pH and dosage, while the sample from the third one failed only in the pH test. Thus, all samples were considered to have failed according to what is recommended by ANVISA. Such results assert that it is necessary to be more rigorous and to inspect the quality standards of medicines handled in magistral pharmacies.

Keywords: Quality control. Dosing. Magisterial pharmacy.

INTRODUÇÃO

O setor magistral é considerado um setor de importância clínica e apresenta exigências cada vez maiores das autoridades sanitárias, passando por profundas transformações que visam a melhoria na qualidade do processo. No entanto, enfrenta muitas críticas de diversos setores em relação à qualidade destes produtos, por não apresentar estudos prévios de estabilidade e de eficácia terapêutica nas associações de fármacos (ALMEIDA; NASCIMENTO FILHO, 2010).

Durante os últimos anos, tem-se percebido grandes mudanças no setor magistral devido às grandes exigências de melhorias nos processos de qualidade em relação ao medicamento produzido, gestão do processo e garantia da qualidade como um todo (BONFILIO *et al.*, 2013). Muitos medicamentos são manipulados devido à ausência de uma dosagem específica no mercado, ou com a finalidade de manipulações mais convenientes devido ao custo ou ainda como preferência do paciente por esse tipo de medicamento personalizado (RICHEY *et al.*, 2017).



Uma grande vantagem dos medicamentos manipulados é serem tidos como uma opção econômica mais viável, pois a quantidade aviada é a adequada ao tratamento evitando desperdícios posteriores (SOUZA; LOPES, 2015).

O setor magistral representa em média 10% do mercado de medicamentos no Brasil (BONFILIO *et al.*, 2013). Desempenha papel relevante no contexto da política nacional de medicamentos que tem por finalidade garantir a promoção do uso racional e o acesso a medicamentos essenciais. Pois as formulações magistrais permitem maior disponibilidade e acessibilidade, pois está direcionada segundo a necessidade de cada indivíduo.

As farmácias magistrais passaram por grandes transformações nos últimos anos, afim de atender as exigências crescentes de qualidade com relação ao próprio sistema de garantia de qualidade dos processos de manipulação (ALMEIDA; NASCIMENTO FILHO, 2010).

Segundo as resoluções RDC 67 e 87 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que regulam o setor magistral, as boas práticas de manipulação de preparações magistrais, refere-se à farmácia de manipulação como o estabelecimento que produz fórmulas magistrais e oficiais, comercializam fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica.

O responsável pela manipulação, inclusive pela avaliação das prescrições é o farmacêutico, com registro no respectivo Conselho Regional de Farmácia (CRF). Portanto, a avaliação farmacêutica das prescrições, quanto à concentração, viabilidade e compatibilidade físico-química e farmacológica dos componentes, dose e via de administração deve ser feita antes do início da manipulação (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008).

Os analgésicos leves e os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) estão entre as drogas mais amplamente usadas em todo o mundo (PASSONI *et al.*, 2017). A dipirona, também conhecida como metamizol, é um medicamento isento de prescrição (MIP) que se destaca como um dos analgésicos mais comercializado no Brasil. No entanto, a utilização excessiva desse medicamento, que possui venda proibida nos Estados



Unidos, está relacionada a alguns efeitos adversos, como náusea, vômito, lipotimia e reações graves de hipersensibilidade cutânea como a Síndrome de Stevens Johnson (EMERICK *et al.*, 2014; ROZENFELD; GIORDANII; COELHO, 2013).

A dipirona é um derivado de pirazolona, que possui propriedades analgésicas e antipiréticas e efeitos antiinflamatórios limitados. Seu mecanismo de ação analgésico não é totalmente compreendido, mas podem ser creditados em vários efeitos diferentes de seus metabolitos ativos, incluindo inibição da ciclooxigenase (COX) (CRUNFLI *et al.*, 2015; ROGOSCH *et al.*, 2012). Embora a dipirona seja bem tolerada, foi retirada do mercado nos Estados Unidos e alguns países europeus devido a possíveis associações com agranulocitose, anemia aplástica, neutropenia e outras discrasias sanguíneas. No entanto continua a ser amplamente utilizada em alguns países da Europa, América do Sul, Ásia e África muitas vezes como um medicamento sem receita médica (PASSONI *et al.*, 2017).

Este analgésico tem a importante característica de ser rapidamente absorvido após sua ingestão oral e as principais comercializações desse fármaco no Brasil são nas formas farmacêuticas solução oral, injetável, supositórios e comprimidos, sendo algumas dessas formulações produzidas em farmácias magistrais (SILVA *et al.*, 2011).

No entanto, é de grande importância a utilização de métodos simples e seguros para avaliar a qualidade das formulações, visando a segurança do medicamento consumido pela população (FERREIRA *et al.*, 2013). Pois algumas fórmulas manipuladas podem ser imprecisas e a estabilidade e biodisponibilidade do medicamento podem ser desconhecidas. Ainda, pode-se administrar indevidamente doses tóxicas ou sub-terapêuticas (RICHEY *et al.*, 2017).

A credibilidade nos produtos de manipulação tem sido colocada em dúvida pela sociedade, devido à ausência de um rigor no controle de qualidade das matérias-primas, e no controle do processo de produção e produto acabado, implicando dessa forma em problemas de qualidade do produto fabricado (FERREIRA, 2011).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o controle de qualidade é definido como um conjunto de medidas que garantam a satisfação das normas de identidade, atividade, teor, pureza dos medicamentos e demais produtos em qualquer etapa da produção. A RDC 67/2017 da ANVISA estabelece que a farmácia de manipulação deve

dispor de laboratório de controle de qualidade e os seguintes testes de fórmulas farmacêuticas líquidas se faz necessário: caracteres organolépticos, pH, densidade, volume, viscosidade, teor de princípio ativo e pureza microbiológica.

Segundo Ferreira (2011) manipular um medicamento com qualidade não se limita apenas em prepará-los na dose correta, com estabilidade, uniformidade de dose e características organolépticas adequadas. Dessa forma é necessário comprovar a sua conformidade, sendo que essa aprovação é realizada através dos ensaios de controle de qualidade. A cobrança da população e das autoridades sanitárias por produtos magistrais com qualidade é oriunda de um ponto relevante: menor investimento de recurso financeiro com relação a qualidade quando comparado à indústria farmacêutica (BONFÍLIO *et al.*, 2013).

Desse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar a qualidade da dipirona monohidratada solução oral gotas de 500 mg mL⁻¹ produzidas em farmácias magistrais do município de Santo Antônio de Jesus-Ba e verificar se os resultados encontrados estão de acordo com as especificações descritas na monografia da droga na Farmacopeia Brasileira (2010).

METODOLOGIA

Amostras

Foram utilizadas amostras do medicamento contendo dipirona monohidratada na forma farmacêutica solução oral gotas de dosagem de 500 mg mL⁻¹, adquiridas em três farmácias de manipulação da cidade de Santo Antônio de Jesus-Ba no período de agosto de 2016. As amostras estavam acondicionadas em embalagem plástica contendo 100 mL cada.

Análises

As amostras foram classificadas com X, Y, Z e procedeu-se com as análises no laboratório de controle de qualidade físico-químico de uma indústria farmacêutica localizada na mesma cidade.



Para o estudo de qualidade foram realizados os testes organolépticos (aspecto, odor), identificação A e B, pH e doseamento do princípio ativo conforme preconizado pela monografia do medicamento na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010).

Análise Organoléptica

Para a realização dos testes organolépticos da solução foi utilizado o método visual que especifica a solução como um líquido límpido, pouco viscoso, de cor amarelada e isento de partículas.

Teste de Identificação A e B

Para a realização do teste de identificação A foi transferido 2 mL da solução de dipirona para um tubo de ensaio, em seguida acrescentou-se 2 mL de peróxido de hidrogênio 30% (v/v) até o desenvolvimento da coloração azul, que desapareceu rapidamente passando a vermelho intenso. Para a realização do teste de identificação B foi transferido 2 mL da solução de dipirona para um tubo de ensaio, em seguida acrescentou-se 2 mL de persulfato de potássio 10% (p/v), até o desenvolvimento de uma coloração amarela intensa.

Determinação do pH

O teste de pH foi feito por leitura direta no equipamento pHmetro de bancada (marca Quimis) devidamente calibrado com solução tampão pH 4,0 e pH 7,0. Mergulhou-se o eletrodo diretamente no medicamento em estudo à temperatura ambiente, sendo realizadas três leituras em cada amostra. A faixa de pH preconizada pela farmacopeia é entre 5,5 a 7,0.

Doseamento

Já para o teste de doseamento primeiramente foi determinada a densidade da amostra conforme método do picnômetro, em seguida procedeu-se com análise de teor

pelo método de titulação por iodometria, sendo que em todo o teste garantiu-se a temperatura abaixo de 15°C conforme preconizado. O ensaio foi realizado em triplicata. A especificação determina que o teor deva estar entre o intervalo de 95 a 110%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para os testes organolépticos de aspecto, as amostras das 03 farmácias de manipulação apresentaram diferenças entre si (Figura 1). A Tabela 01 mostra de forma detalhada as análises organolépticas das amostras.

Figura 1 - Aspecto das soluções de dipirona monohidratada solução oral de 500 mg mL⁻¹ das amostras A) X, B) Y e C) Z.

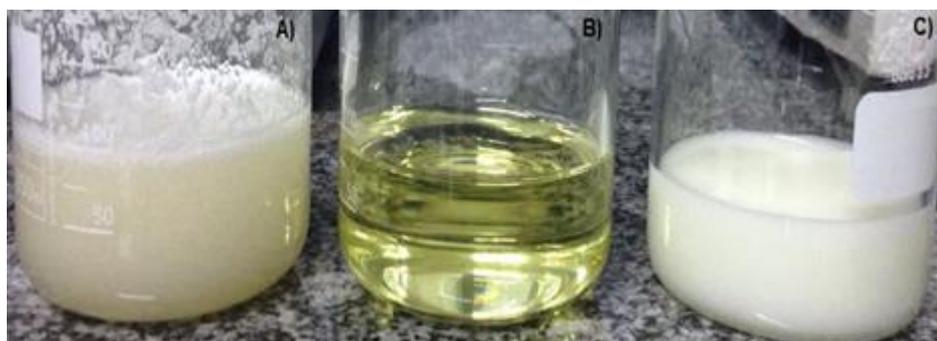


Tabela 1 - Determinação de conformidade do aspecto da solução conforme farmacopeia Brasileira 5 ed. (2010).

AMOSTRA	CARACTERÍSTICA ORGANOLÉPTICA ENCONTRADA	RESULTADO
X	Líquido grumoso com partículas não dissolvidas, de cor branca	Não atende
Y	Líquido límpido, pouco viscoso, de cor amarelada, e isento de partículas	Atende
Z	Líquido grumoso com partículas não dissolvidas, de cor branca	Não atende

As amostras X e Z não cumpriram as especificações de aspecto, pois apresentaram-se como solução grumosa, branca opaca e muito viscosa. A amostra Y apresentou-se dentro das especificações do compêndio oficial brasileiro, apresentando-se como uma solução líquida, límpida, pouco viscosa e de cor amarelada.

O teste de identificação ocorreu por métodos de mudanças colorimétricas, dessa forma através das identificações A e B foi comprovada a presença de dipirona nas três amostras analisadas. Resultados semelhantes foram obtidos em outro trabalho, onde foram avaliados comprimidos de dipirona sódica 500 mg adquiridos em drogarias de São Luís de Montes Belo (GO) e se observou que todas as amostras foram aprovadas no teste de identificação A e B, confirmando a presença de dipirona nas amostras em estudo (Mariano *et al.*, 2015).

Os resultados encontrados no teste de determinação do pH estão apresentados na Tabela 2. Para o teste de pH das soluções somente as amostras X e Z apresentaram valor dentro do limite especificado pela Farmacopeia Brasileira. A amostra Y foi reprovada no teste por apresentar valor acima da especificação.

Tabela 2 - Determinação do pH das amostras X, Y e Z (n=3).

	Amostra X	Amostra Y	Amostra Z
pH da Solução	6,60 ± 0,03	7,11 ± 0,01	6,44 ± 0,02

Alguns estudos da literatura demonstram a importância do pH dentro da faixa de especificação para manter a qualidade do medicamento. A determinação do pH da solução é um fator essencial para a qualidade do produto, pois este parâmetro está diretamente relacionado à estabilidade química e biocompatibilidade do princípio ativo (FERREIRA, 2011). Além disso, erros ou variações no ajuste do pH durante o processo de formulação e em sua determinação podem afetar a estabilidade do fármaco e favorecer a sua decomposição reduzindo a eficácia terapêutica do mesmo (KNAPPMANN; MELO, 2010).

Nas análises realizadas para o teste de doseamento do princípio ativo dipirona monohidratada, a amostra Y foi a que apresentou valor médio dentro do valor especificado pela Farmacopeia Brasileira (2010), de no mínimo 95,0% e no máximo 110,0% da dose do fármaco declarada. As amostras X e Z apresentaram valores médios encontrados abaixo de 95,0%, estando reprovadas. As três amostras (X, Y e Z) apresentaram desvio padrão relativo abaixo do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira, que estabelece um desvio padrão máximo de 5%. Desta forma, o desvio padrão relativo (DPR) das amostras estudadas variou entre 0,2% a 2,0% aproximadamente, sendo que a amostra X foi a que apresentou o maior valor, demonstrando maior variação de dose nesta amostra (Tabela 3).

Tabela 3 - Determinação do teor de dipirona nas amostras X, Y e Z (n=3).

	Amostra X	Amostra Y	Amostra Z
Teor de dipirona (%)	74,26	95,52	81,97
DPR (%)	2,04	0,36	0,24

A administração de um medicamento fora da dosagem correta pode acarretar agravamento de um quadro patológico, seja por intoxicação medicamentosa, seja por utilização de dose abaixo do preconizado (caso das amostras X e Z). Em um estudo realizado por Bonfílio *et al.* (2013) sobre controle de qualidade de fórmulas manipuladas com diversos ativos, inclusive dipirona, foram constatados que a maior quantidade de não conformidades foi encontrado no ensaio de doseamento de princípio ativo.

De forma geral, pode-se constatar que todas as amostras analisadas encontraram algum problema relacionado a qualidade conforme a Farmacopéia Brasileira (Tabela 4).

Tabela 1 - Resultado geral dos testes de controle de qualidade da dipirona monohidratada solução oral gotas de 500 mg mL⁻¹, produzidas em farmácias magistrais do município de Santo Antônio de Jesus-Ba.

Amostra	Características organolépticas	pH	Identificação a e b	Doseamento	Resultado Final
X	Não atende	Atende	Atende	Não atende	Reprovado
Y	Atende	Não atende	Atende	Atende	Reprovado
Z	Não atende	Atende	Atende	Não atende	Reprovado

CONCLUSÃO

Foram observados problemas críticos na qualidade dos medicamentos manipulados de dipirona monohidratada solução oral de 500 mg mL⁻¹, inclusive desvios graves no quantitativo de teor de ativo. Isso demonstra a necessidade de uma prática mais voltada para a obediência aos parâmetros preconizados pelos compêndios brasileiros por parte das farmácias de manipulação. Portanto, tais resultados contribuem para mostrar a importância da atuação do profissional farmacêutico na avaliação de qualidade do produto além de fornecer informações e pesquisas relacionadas ao controle de qualidade de medicamentos manipulados.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. L. C.; NASCIMENTO FILHO, A. P. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. **Rev. Bras. Farm.**, v. 91, n. 3, p.119-25, 2010.

BONFÍLIO, R. *et al.* Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 34, n. 4, p. 527-535, 2013.



BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007.** Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário oficial da União, Brasília-DF, 9 de outubro de 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008.** Altera o regulamento técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em farmácias. Diário oficial da União, Brasília-DF, 24 de novembro de 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira. **Monografia para Dipirona Solução Oral.** 5 ed., v. 2, p. 912, 2010.

CRUNFLI, F. *et al.* Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 42, p. 246–255, 2015.

EMERICK, M. F. B. *et al.* Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em um hospital do Distrito Federal. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 67, n. 6, p. 898-904, 2014.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático de Farmácia Magistral.** 4. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

FERREIRA, N. P. *et al.* Determinação quantitativa da dipirona sódica pelo método de volumetria e espectroscopia de absorção na região UV–Vis. **Revista Eletrônica Interdisciplinar**, v. 1, n. 9, p. 69-76, 2013.

KNAPPMANN, A. L.; MELO, E. B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Ciênc. Saúde Colet.**, v. 15, n.1, p. 3467-3476, 2010.

MARIANO, M. D. C.; NAVES, R. H. B.; FREITAS, T. A.; PINTO, V.; FERNANDES, C. K. C., GONÇALVES JÚNIOR, A. F., SOUZA, S. A. O. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luis de Montes Belos (GO). **Revista Faculdade Montes Belos**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2015.

PASSONI, M.T. *et al.* Assessment of the analgesic dipyrone as a possible (anti)androgenic endocrine disruptor. **Toxicol. Lett.**, v. 285, p. 139-147, 2018.

RICHEY, R. H.; HUGHES, C.; CRAIG, J. V.; SHAH, U. U.; FORD, J. L.; BARKER, C. E.; PEAK, M.; NUNN, A. J.; TURNER, M. M. A. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice. **Int. J. Pharm.**, v. 518, p. 155–166, 2017.

ROGOSCH, T.; SINNING, C.; PODLEWSKI, A.; WATZER, B.; SCHLOSBERG, J.; LICHTMAN, A. H.; CASCIO, M. G.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V.; NÜSING, R.; IMMING, P. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). **Bioorganic Med. Chem.**, v. 20, p. 101–107, 2012.



ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, I. S. ADVERSE drug events in hospital: pilot study with trigger tool. **Rev Saúde Pública**, v. 47, n. 6, p.1-9, 2013.

SILVA, J. R. *et al.* Comparação da estabilidade da dipirona sódica solução oral em frasco de vidro e polietileno. **Ensaio e Ciência: Ciências agrárias, Biológicas e da Saúde**, v. 15, n. 6, p. 63-83, 2011.

SOUZA, A. G.; LOPES, M. I. Avaliação da qualidade de produtos fármacos. **Anais do 5º Encontro Regional de Química & 4º Encontro Nacional de Química [Blucher Chemistry Proceedings]**, v.3, p. 1000-1007, 2015.

Received: 06 March 2020

Accepted: 10 March 2020

Published: 01 April 2020