



QUALIDADE DE SOLUÇÕES ORAIS MAGISTRAIS DE DIPIRONA SÓDICA 500 MG/ML DO MUNICÍPIO DE CASCAVEL-PR COMPARADAS A NOVALGINA® SOLUÇÃO ORAL 500MG/ML

PEREIRA DOS SANTOS, Magda.¹
ROSA ZANELLA CANAL, Ana Carolina.²
DOUGLAS ZANIN, Giovane.³

RESUMO

A Dipirona é um AINE muito utilizado no Brasil, tanto como magistral quanto industrializado, o que se faz de grande importância avaliar a sua qualidade, visando garantir sua eficácia e segurança. **Objetivo:** Realizados testes para assegurar a qualidade de dipirona sódica solução oral 500mg/mL manipulada e o fármaco de referência, comercializados na cidade de Cascavel. **Metodologia:** Foram avaliados a identificação, pH, doseamento e teste de gotejamento. Os testes físico-químicos foram realizados de acordo com as análises descritas na farmacopeia brasileira. **Resultados:** Foram encontrados resultados que apresentaram valores dentro dos limites de aceitação, com exceção ao teste de gotejamento, no qual o fármaco manipulado estava fora do limite mínimo especificado. **Conclusão:** Os resultados foram satisfatórios para ambos, apresentando divergências somente no ensaio de gotejamento para o medicamento manipulado, sendo reprovado para o teste.

PALAVRAS-CHAVE: Dipirona, controle de qualidade, solução oral, manipulação

1. INTRODUÇÃO

A dipirona é classificada como um AINE (antiinflamatório não esteroide) não-opióide, que apresenta propriedades analgésicas, antitérmicas e antiinflamatórias. É produzidos nas formas de comprimido, gotas, supositórios e injetáveis. Considerado um Medicamento Isento de Prescrição (MIP), a dipirona pode ser comercializada, comprada, solicitada, fornecida, dispensada ou doada sem a necessidade de apresentação de prescrição (KISHI et al. 2010).

“É um fármacos analgésicos mais consumidos do mundo, a dipirona, se destaca também como uma das substâncias mais importantes para o controle de dor e febre, graças a sua elevada segurança e eficácia clínica” (NEVES, 2004 apud Brasil, 2001).

¹Magda Pereira dos Santos, acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz E-mail: magda.pereira84@gmail.com

²Ana Carolina Rosa Zanella Canal, acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: anazanella_2011@hotmail.com

³Giovane Douglas Zanin, docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: giovane@fag.edu.br

A Dipirona é muito usada no Brasil, o que torna-se importante avaliar a sua qualidade em suas várias formas farmacêuticas, com o objetivo de garantir a eficácia e a segurança, considerando que as boas práticas de fabricação precisam assegurar que o medicamento não seja comercializado até que sua qualidade seja comprovada (KNAPPMANN, 2010).

Segundo (COSTA e LOPES) o não cumprimento das requisições e qualidades consideradas imprescindíveis podem acarretar sérias implicações como, falta de eficácia no tratamento devido à sub dosagem terapêutica ou efeitos tóxicos ocasionados por superdoses do medicamento.

O que deve certificar que um medicamento não irá ser liberado para venda e uso sem que a sua qualidade seja comprovada é o controle de qualidade que é parte das Boas Práticas de Fabricação (CFF, 2001). Para esse fim, a farmacopeia apresenta especificações sobre a qualidade do devido medicamento em suas diversas apresentações. A Farmacopeia Brasileira é o código oficial onde estão descritos os requisitos mínimos de qualidade para a análise de fármacos, insumos, medicamentos, drogas vegetais e produtos para a saúde (BRASIL, 2015).

Assim como é válido também para farmácias de manipulação que ocupam cerca de 10% de todo o mercado brasileiro de medicamentos (PEREIRA & SERVILIERI, 2005). Nas quais, o profissional farmacêutico executa um grande papel na prestação de diversos serviços de saúde de grande importância, respeitando a legislação vigente (BONFILIO et al., 2010). Além disso, a manipulação possui outras vantagens, como a individualização de doses e escolha da melhor forma farmacêutica a ser administrada (manipulação de xaropes para idosos e crianças que têm dificuldade de ingerir comprimidos, por exemplo).

Para obtenção de soluções e suspensões orais magistrais, a primeira escolha é a manipulação a partir da substância ativa; no entanto, essas também podem ser obtidas por diluição de uma fórmula líquida (por exemplo, diluição de um injetável), desde que seja compatível com a administração oral, por pulverização de comprimidos e por retirada do pó do invólucro da cápsula (ROQUE, 2008).

Diante do exposto a presente pesquisa tem como objetivo avaliar a qualidade da solução oral de dipirona 500mg/ml manipulada comparando-a com a dipirona de referência Novalgina, verificando assim se possuem as mesmas especificações descritas pela farmacopeia brasileira.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O termo “controle de qualidade” abrange todos os princípios que devem ser seguidos pelos fabricantes e autoridades governamentais para garantir a qualidade dos medicamentos. Dentre os objetivos do controle de qualidade está a obtenção de medicamentos cada vez melhores, mais eficazes e seguros, menos tóxicos e mais estáveis (SANTORO,1988; BRASIL, 2007).

Contudo os medicamentos manipulados evitam desperdícios e diminuem a automedicação, visto que são manipulados na quantidade necessária para o uso. Bem como podem ser prescritos para evitar algum tipo de excipiente que cause reações alérgicas em determinado paciente. O setor magistral tem passado por intensas transformações, objetivando atender as inúmeras exigências de qualidade, com relação ao fármaco, à gestão do processo e ao sistema de garantia de qualidade (ALMEIDA & NASCIMENTO FILHO, 2011).

As exigências mínimas para a manipulação de medicamentos são determinadas pelas Resoluções (RDCs) 67 e 87, nas quais são inclusas questões relacionadas às instalações, equipamentos, recursos humanos, aquisição, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, controle de qualidade, dispensação das formulações e atenção farmacêutica aos usuários (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008).

As farmácias de manipulação vem sendo criticadas sistematicamente por diversos setores, como a ANVISA, devido ao seu controle de qualidade inferior ao feito nos medicamentos em escala industrial, principalmente quanto ao estudo do produto final, que se tornam praticamente inviáveis, pois exigem equipamentos específicos e uma quantidade de produto que permita a realização de amostras representativas (SILVA, et al. 2008; BRASIL, 2005).

Além disso, as farmácias magistrais são orientadas pelas Boas Práticas de Manipulação Farmacêutica (BPMF), tendo o controle de qualidade como ferramenta indispensável na obtenção da excelência de qualidade desses produtos (ALVES, 2008). Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67 de 8 de outubro de 2007 da ANVISA, a definição para as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias constitui em conjunto de medidas que visam assegurar que os produtos manipulados sejam consistentemente manipulados e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido na prescrição.

As soluções caracterizam-se por preparações farmacêuticas líquidas com substâncias químicas dissolvidas em um ou mais solventes miscíveis, classificadas em soluções orais, auriculares, oftálmicas ou tópicas, ou ainda outras formas, dependendo do tipo de extração, solvente, esterilidade, etc. (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR.; 2000).

Os medicamentos em soluções formam um sistema monofásico, homogêneo constituído por dois ou mais componentes, sendo o solvente a fase onde ocorre a dispersão, e o soluto, o que se encontra disperso no solvente, podendo estar na forma molecular ou na forma iônica. (BILLANY, 2005).

Para a preparação das soluções, devem-se considerar os efeitos específicos de cada fármaco presente. Geralmente, nas soluções orais pretende-se que os fármacos resultem em efeitos sistêmicos, sendo absorvidas no trato gastrointestinal e caindo na circulação sanguínea rapidamente. (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR.; 2000).

As formas farmacêuticas líquidas possuem maior susceptibilidade de serem degradadas devido à alta colisão entre as partículas, possuindo então, menor estabilidade física e química quando comparada as demais formulações orais. (GIL, 2010). As soluções, ainda podem apresentar características instáveis do ponto de vista microbiológico necessitando maior adição de conservantes. (BILLANY, 2005).

A Farmacopeia Brasileira V (2010) define controle de qualidade como um conjunto de medidas que garantam a satisfação das normas de identidade, atividade, teor, pureza e inocuidade dos medicamentos e demais produtos em qualquer etapa da produção.

Vários fatores extrínsecos como a temperatura, hidrólise, oxidação e fotólise, podem acelerar a degradação dos medicamentos. (WELLS, 2005). Especificamente tratando-se da dipirona, as formas farmacêuticas sólidas podem ser oxidadas a 4-formilaminoantipirina, sendo transformada em 4-formilmetilaminoantipirina em soluções ácidas. Já em soluções neutras, a dipirona alcança o equilíbrio com hidroximetanossulfonato de sódio e 4-metilaminoantipirina, que pode ser oxidado ou hidrolisado levando ao ácido metilrubazônico. Em casos de estocagem prolongada, pode ocorrer a formação de 4-hidroxiantipirina como composto de degradação, sendo esta também observada na degradação de soluções. (DIOGO, 2003).

O prazo de validade das preparações magistrais deverá ser vinculado ao período de duração do tratamento, dessa forma o prazo de validade corresponderia a fase do tratamento (ANVISA, 2006). Os critérios utilizados para adoção do prazo de validade da preparação magistral poderá ser baseada em fontes de informações sobre a estabilidade físico química dos

ingredientes ativos descrita em compêndios oficiais e, seguindo as recomendações dos fornecedores (ANVISA, 2006).

Com a perda da estabilidade química, as formulações apresentam perda da potência, alterando a sua concentração e reduzindo a dose terapêutica destinada ao paciente. Todavia, a perda da estabilidade física relaciona-se a aparência do produto como, palatabilidade, formação de precipitado, odor, cor, dissolução, sendo estas características que podem ser alterados de acordo com o tempo e, que diminuem a confiança do usuário em relação ao produto, mesmo que possua uma boa estabilidade química e microbiológica (ANVISA, 2011).

A estabilidade de produtos farmacêuticos é alterada pelos fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores extrínsecos são aqueles que causam degradações físicas que estão relacionadas às condições ambientais como ar, umidade e luz, podendo levar alterações das características químicas do fármaco. Já os fatores intrínsecos estão relacionados com os componentes do fármaco, causando degradação química como a oxidação, reações fotoquímicas, hidrólise, isomerização e polimerização (GIL, 2010).

As preparações unitárias dos medicamentos manipulados, diversidades de formulações, associações de ingredientes ativos, formulações específicas e individualizadas para atender as necessidades de um único paciente, equipamentos e tecnologias aplicados à manipulação e fatores econômicos inviabilizam a realização de estudos de estabilidade das formulações magistrais (USP 30, 2007).

As possíveis alterações que ocorrem nos medicamentos são provocadas pela temperatura, luz, ar, umidade, gases, interações fármaco-excipientes, pH do meio, impurezas e qualidade dos excipientes (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008). Nas alterações causadas por hidrólise, a água catalisa a reação de degradação, dessa forma os fármacos que apresentam instabilidade necessitam de intervenções durante o processo de formulação, para que assim não ocorram alterações na estabilidade e eficácia farmacêutica do produto acabado (SILVA et al., 2009).

2.1 Dipirona

A dipirona, é conhecida quimicamente como ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico, é considerada um Anti-inflamatório Não Esteroide fraco, possui uma grande atividade analgésica e antipirética, indicada para o tratamento de cefaléias,

neuralgias, dores reumáticas, pós-operatórias, bem como para a normalidade da temperatura quando o uso de ácido acetilsalicílico não é recomendado (KNAPPMANN e MELO, 2010).

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

O efeito analgésico fornecido pelo fármaco é alcançado pela diminuição de prostaglandinas, que diminui a sensibilização das terminações nervosas por mediadores inflamatórios como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. Já o efeito antipirético é mediado pela inibição da interleucina - 1 que age na liberação de prostaglandinas no sistema nervoso central, elevando o ponto de ajuste do hipotálamo para o controle da temperatura. (RANG e DALE, 2007).

A escolha de um analgésico baseia-se na sua conveniência, segurança e facilidade de acesso. Neste caso, verifica-se que a dipirona possui excelente ação neste quesito, porém possui segurança duvidosa podendo levar a reações adversas graves. Ainda assim, sabe-se que nenhum fármaco é inócuo de efeitos adversos, sendo necessária a escolha criteriosa de acordo com a morbidade do paciente avaliando se o risco-benefício realmente justifica seu uso (WANNMACHER, 2010).

Após estudos realizados sobre a segurança da dipirona, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA concluiu que seu uso é justificável em comparação com outros analgésicos e antipiréticos, pois apresenta eficácia e segurança necessárias para sua comercialização no mercado nacional como isento de prescrição médica (KNAPPMANN e MELO, 2010)

Os riscos apresentados pela dipirona são semelhantes ou menores que de outros medicamentos utilizados para a mesma finalidade, considerando-se que se a comercialização deste medicamento for regulamentada, este ato implicará na procura por outros métodos similares disponíveis no mercado. (ANVISA, 2001).

Embora vários estudos relatem que a utilização da dipirona é viável, sabe-se que sua eficácia se iguala a outros analgésicos, porém com menor segurança, devendo considerar que não há razão para seu emprego em situações leves, reservando-se apenas para tratamento de febre intensa de difícil controle por outras intervenções (WANNMACHER, 2010).

De acordo com a Revisão Cochrane, citada por WANNMACHER (2010), em estudo realizado com 500mg de dipirona em dose única com 15 ensaios, sendo oito controlados por

placebo e sete por tratamento ativo, observou-se em 73% de pacientes a redução da dor em pelo menos 50% num período de 4-6 horas quando comparado ao placebo.

Em estudo realizado por MEINNER e BERGSTEN-MENDES (2001), com crianças hospitalizadas, constatou-se que a dipirona estava em 88,3% das prescrições como antipirético em casos de temperatura igual ou superior a 38°C, sendo então o medicamento mais prescrito.

A dipirona é cercada por questões polêmicas a nível mundial, quanto a sua segurança, como citado por Diogo (2003), que destaca a ocorrência de risco de agranulocitose relacionada ao uso da dipirona, implicando em seu recolhimento do mercado em países como EUA desde 1977, incluindo também a Austrália, Canadá, Dinamarca, Noruega, Reino Unido e Suécia.

Mesmo após todas as investigações acerca da dipirona, no Brasil trata-se de um medicamento amplamente comercializado, participando da linha OTC (Over the Counter), ou venda livre, configurando em maio de 2001, 31,8% dos analgésicos mais utilizados. (DIOGO, 2003).

O controle de qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) que deve assegurar que um medicamento não seja liberado para a venda e uso até que sua qualidade seja considerada satisfatória. As farmacopeias apresentam as bases sobre a qualidade dos medicamentos em suas diversas apresentações. E ainda assim, no mercado farmacêutico brasileiro há uma grande quantidade de produtos de má qualidade sendo comercializados (DOU, 2001).

3. METODOLOGIA

As análises de identificação, pH, teste de gotejamento e doseamento foram realizadas no laboratório de química e no laboratório de química farmacêutica da FAG.

3. 1 Identificação

Teste de identificação A: Realizado com o auxílio de pipetas graduadas, foi transferido 2ml da solução de dipirona para béquer, em seguida acrescentado, 2 ml de peróxido de hidrogênio 30% (V/V), desenvolvendo uma coloração azul, que desaparece rapidamente, passando a vermelho intenso.

3.2 Determinação do pH

A análise do pH foi realizada com auxílio do pHmetro de bancada da marca GEHAKA, no qual o eletrodo foi submerso diretamente nas amostras de dipirona manipulada e de referência. A variação de pH aceitável é de 5,5 a 7,0.

3.3 Doseamento

Foi transferido cerca de 5 g de solução oral de dipirona para um balão volumétrico de 250 ml, adicionou-se água até completar o volume. E pegou 10 mL da solução para erlenmeyer, adicionou 50 mL de água e 5 mL de ácido acético glacial e homogeneizado. Titulou-se com iodo 0,05 M SV previamente padronizado em temperatura abaixo de 15°C, e utilizou amido SI como indicador. Cada 1,0 mL de Iodo 0,05 M SV equivale a 17,57 mg de dipirona. O ensaio foi realizado em triplicata. O critério de aceitação determina que os resultados estejam entre 95 a 110%.

3.4 Teste de gotejamento

Foi gotejado 1 ml de cada amostra em proveta de 10 ml, foi calculada a porcentagem em relação à quantidade declarada, para cada unidade testada, utilizando-se do resultado encontrado no doseamento. Os requisitos de aceitação do teste determinam que as porcentagens individuais para cada uma das 10 unidades testadas se encontrem no intervalo de 85,0% a 115,0% do declarado e o desvio padrão relativo (DPR) seja inferior a 6,0%.

4. DISCUSSÕES E RESULTADOS

Frequentemente a Vigilância sanitária recolhe lotes de medicamentos contendo dipirona por não apresentarem conformidade com os limites estabelecidos pela Farmacopeia brasileira (EPSTEIN, 2003). Um levantamento realizado no site de inspeção de medicamentos da Anvisa mostrou que 18 diferentes lotes de medicamentos contendo dipirona foram recolhidos e interditados entre 2000 e 2006 (KNAPMAN E MELO, 2010).

Teste de identificação

No Teste A, pode-se observar uma mudança de coloração passando de azul para vermelho intenso, conforme preconizado na farmacopeia brasileira V edição (2010).

Teste de identificação A

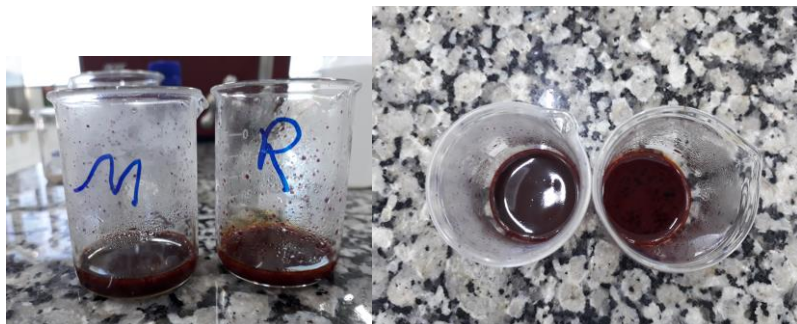


Figura 1 - Autoria: Magda Santos

Nas análises realizadas o teste de identificação no teste A as amostras foram aprovadas, demonstrando a presença de dipirona nas soluções. O teste B não foi executado devido à falta do reagente para a realização do teste.

Determinação do pH

Os resultados encontrados no teste de determinação do pH estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Amostras	pH da solução	Farmacopeia Brasileira
Dipirona Manipulado	6,21	5,5 à 7,0
Dipirona Referência	6,60	

Figura 2: Determinação do pH



Autoria: Magda Santos

Com relação ao pH, as duas amostras analisadas estão dentro dos limites estabelecidos pela farmacopeia brasileira.

Este padrão representa a concentração de íons hidrogênio em uma solução aquosa. Valores abaixo de sete são considerados soluções ácidas, enquanto acima são básicas. Soluções com valor igual a sete são neutras. A determinação do pH é muito útil como análise de qualidade de medicamentos, pois esta especialidade está associada à fatores como estabilidade química e biocompatibilidade do princípio ativo (GIL ES, 2007).

Doseamento

Os resultados obtidos nas análises do teste de doseamento do medicamento manipulado e de referência estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2

Amostras	Concentração (mg/ml)	Teor de princípio ativo %	Farmacopeia Brasileira %
Dipirona Manipulado	476,5	95,3	95 à 110
Dipirona Referência	484,92	96,985	

O método titulométrico utilizado no ensaio de doseamento apresenta fácil execução, custo-benefício e é adequado para análise dos fármacos em questão, no entanto, não diferencia substâncias com propriedades físico-químicas semelhantes ou de mesmo grupo

reacional, dessa forma há casos em que a especificidade não pode ser considerada (RIBEIRO, 2005).

No doseamento as amostras apresentaram valores satisfatórios, tanto para a dipirona manipulada, como para a dipirona de referência, demonstrando conformidade com o teor especificado na farmacopeia brasileira V edição, de no mínimo 95,0% e no máximo 110,0% da dose do fármaco declarada.

Figura 3



Autoria: Magda Santos

Teste de gotejamento

Os resultados obtidos nas análises do teste de gotejamento dos medicamentos manipulado e referência estão descritos na tabela 3.

Tabela 3

	Dipirona manipulado gotas (%)	Dipirona referência gotas (%)
Unidade 1	100	96
Unidade 2	86	88
Unidade 3	95	84*
Unidade 4	82*	92
Unidade 5	82*	92
Unidade 6	90	92
Unidade 7	86	92
Unidade 8	90	92
Unidade 9	82*	92

Unidade 10	86	92
Média	88	91,2
DPR %	6	4,1
Densidade (g/ml)	1,277	1,229

Teor deve estar no intervalo de 85% a 115%. DPR não deve ser maior que 6,0%.

* Valores abaixo do teor especificado.

As formas farmacêuticas líquidas administradas em gotas são de difícil padronização, pois dependem de inúmeros fatores como a densidade, a viscosidade, o ângulo no qual será gotejado e o orifício do dispositivo dosador, em consequência disso, quando se espera uma dosagem exata, vários prescritores optam por outras formas farmacêuticas com menor variação (ALCANTARA, VIRTUOSO E OLIVEIRA, 2007).

Knappmann e Melo (2010) apontam como uma das possíveis causas para os erros encontrados em seus ensaios de uniformidade de dose, o desajuste no gotejador da embalagem, algo que talvez explique os resultados do medicamento manipulado apresentarem valores abaixo do especificado.

O medicamento de referência apresentava em sua bula a equivalência em gotas por mililitro do medicamento (1 mL = 20 gotas), apresentando teor satisfatório para o fármaco. Já o medicamento manipulado não possuía bula informando a equivalência de gotas, sendo reprovado após teste realizado por apresentar mais de uma unidade fora dos limites exigidos pela farmacopeia brasileira.

Segundo Ferreira (2011) manipular um medicamento com qualidade não se limita apenas do fato de prepara-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.

O aperfeiçoamento do controle de qualidade de medicamentos surgiu apenas após o aparecimento de desvios de qualidade após a comercialização (CORRÊA, 2003).

5. CONCLUSÃO

Diante dos testes avaliados conclui-se que os resultados apresentados foram satisfatórios, com exceção do teste de gotejamento para o fármaco manipulado que não

atingiu os limites de aceitação, estando mais de uma unidade fora dos valores estabelecidos pela farmacopeia brasileira, sendo reprovado para esse teste.

Entretanto realização do controle qualidade de um medicamento é de extrema importância, para que possa assegurar a qualidade do fármaco, ainda mais para um medicamento manipulado, que deveria passar por testes de controle de qualidade com mais frequência, garantindo eficácia e segurança ao usuário.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. RDC 133e 134: Qualidade, Segurança e Eficácia dos Similares. Boletim informativo. ISSN 15186377. P. 4-5.Dez/2004.

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

ALMEIDA MLC DE, NASCIMENTO FILHO AP. **Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/ MS para a garantia da qualidade.** Rev Bras Farm. 2011;91(3):119-25.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V.; Farmacotécnica: **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de fármacos.** 6. ed. São Paulo. Premier. 2000.

ALVES, J. A. **Índice de aceitação de medicamentos manipulados, no município de Cacoal–RO.** PHARMACIA BRASILEIRA, Brasília/DF, v. 20, nº 11/12, p. 3-7, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 02 de março de 2007. **Regulamento técnico para registro de medicamento similar.** Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo; 2007.



BILLANY, M.; Soluções in: AULTON, M.E.; - **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre. Artmed. 2005.

BONFILIO R, EMERICK GL, JÚNIOR AN, SALGADO HRN. **Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade**. Rev Baiana Saúde Públ. 2010;34(3):653-64.

CORREIA, J.C.V.; **Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz**. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciência Farmacêuticas. 2003.

DIOGO, A.N.M.; **Dipirona: Segurança do uso e monitoramento da qualidade de em uma farmácia de manipulação**. In: Anais do 9º Congresso Internacional GOODMAN e GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro. McGraw-Hill, 2006.

EPSTEIN S, CRYER B, Ragi S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, Johnson MA, Leyes AE. Disintegration/ dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). Curr Med Res and Opin 2003; 19:781-789.

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

GIL ES. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007.

http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_Farmacopeia/pdf/Volume2.pdf

<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/459.pdf>

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000900021

Http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/novo_paracetamol.pdf

<https://www.google.com.br/search?q=farmacopeia+brasileira+5+edi%C3%A7%C3%A3o+volume+1&oq=far&aqs=chrome.0.69i59l2j69i60j69i57j69i59j0.2503j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>

KNAPPMANN AL, MELO EB. **Quality of over-the-counter medicines: a study with dipyrone brands commercialized in a drugstore in Cascavel city** (Paraná, Brazil). *Ciênc saúde coletiva*. 2010 ;15:3467-76.

PEREIRA AC, SERVILIERI KM. **Um estudo de caso sobre a mensuração dos custos RANG e DALE**. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

PRISTA, N. L.; ALVES, C.A.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica: estabilidade dos medicamentos**. 5.ed. Volume 3. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.

Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. **Regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia**. Diário Oficial da União 2001.

RIBEIRO AF, Volpato NM. **Alendronato de sódio: metodologias para análise quantitativa**. *Quím nova*. 2005; 28(5):852.

ROQUE MF. **Desenvolvimento de formulações líquidas orais de sildenafil para administração em pediatria** [master's thesis]. Coimbra (PT): UC; 2008.

SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.; ROLIM NETO, P.J.; **Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica**. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*; 30 (2): 129-135.; 2009.

WANNMACHER, L.; **Paracetamol versus Dipirone: como mensurar o risco?** Brasília: 2005.

WELLS, J.; **Pré-formulação farmacêutica: as propriedades físico-químicas dos fármacos**. In: AULTON, M.; *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2005.



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

