

**Joel Rocha Silva**

*Faculdade Anhanguera de Anápolis*  
professorjoelrocha@hotmail.com

**Carolina Dias Gomes**

*Faculdade Anhanguera de Anápolis*  
carolina.pharma@gmail.com

**Cristiano Martins Veloso**

*Laboratório Neo Química Anápolis-GO*  
martinsveloso@yahoo.com.br

**Jaqueline Ananias dos Santos**

*Faculdade Anhanguera de Anápolis*  
jack\_crs@hotmail.com

## COMPARAÇÃO DA ESTABILIDADE DA DIPIRONA SÓDICA SOLUÇÃO ORAL EM FRASCO DE VIDRO E POLIETILENO

### RESUMO

Avaliação das alterações químicas e físicas causadas pelo material de embalagem primário, ao produto Dipirona Sódica solução oral, por meio de análise paralela do produto armazenado em frascos de polietileno e de vidro âmbar foi realizada. Retiraram-se amostras de um mesmo lote do medicamento e armazenou-as usando diferentes materiais de embalagem, frascos de vidro âmbar e de polietileno, iniciando o estudo de estabilidade acelerado. As amostras foram armazenadas em uma câmara seca por 90 dias a uma temperatura apropriadamente mantida a  $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  e suas propriedades físico-químicas foram analisadas pelo método de Volumetria de Óxido-Redução descrito na Farmacopéia Brasileira IV edição. Os resultados do teste foram utilizados para avaliar as alterações na estabilidade do produto quando acondicionado em embalagens distintas, propondo um material de embalagem primário que proporcione maior qualidade ao medicamento em estudo.

**Palavras-Chave:** dipirona; estabilidade de medicamentos; materiais de embalagem.

### ABSTRACT

Assessment of chemical and physical changes caused by primary packaging material, to a Dipyrone Sodium Oral Solution, through parallel analysis of the product stored in polyethylene and amber glass flasks was carried out. Samples from the same batch of the drug product were withdrawn and stored using different packaging materials, namely polyethylene and amber glass flasks, starting the accelerated stability study. The samples were stored in a dry chamber for 90 days at a temperature properly maintained at  $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  and their physicochemical properties were analyzed by volumetric oxidation-reduction method described in the Brazilian Pharmacopoeia 4<sup>th</sup> edition. The test results were used to assess changes to stability of the product when packed using different packaging materials, proposing a primary packaging material which provides higher quality of the drug product submitted to the study.

**Keywords:** dipyrone; drug product stability; packaging materials.

Anhanguera Educacional Ltda.

Correspondência/Contato  
Alameda Maria Tereza, 4266  
Valinhos, São Paulo  
CEP 13.278-181  
rc.ipade@aesapar.com

Coordenação  
Instituto de Pesquisas Aplicadas e  
Desenvolvimento Educacional - IPADE

Artigo Original  
Recebido em: 11/10/2011  
Avaliado em: 22/10/2011

Publicação: 5 de setembro de 2012

## 1. INTRODUÇÃO

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação e tipo de propriedade dos materiais de embalagem (BRASIL, 2005).

Com a finalidade de garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do fármaco e da forma farmacêutica dentro dos limites especificados, sob influência dos fatores ambientais em função do tempo, são preconizados os estudos de estabilidade (SILVA et al., 2009).

Um dos maiores impactos na estabilidade dos medicamentos são os materiais de embalagem onde os mesmos são acondicionados, pois além dos fatores externos como o ar, umidade e temperatura, o material de embalagem é um dos principais responsáveis pela integridade do produto.

Este trabalho teve como objetivo realizar análise comparativa da Dipirona Sódica solução oral acondicionada em recipiente de polietileno e recipiente de vidro âmbar, visando estudar a influência do material de embalagem primária sobre a estabilidade do produto. Desta forma, esta pesquisa será projetada para avaliar a degradabilidade química ou física de um produto farmacêutico submetido a condições de estocagem forçadas em câmara seca devidamente calibrada a uma temperatura de estresse de 50°C.

A metodologia utilizada foi a pesquisa descritiva do tipo quantitativa. O local da pesquisa foi em uma Indústria Farmacêutica na cidade de Anápolis-GO. A degradação dos produtos pode resultar diminuição da atividade esperada ou toxicidade, portanto, este estudo se revela muito importante, pois, servirá como fonte para mais estudos sobre estabilidade, contribuindo assim para ampliar as pesquisas em farmacovigilância.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Segundo a farmacopéia americana (USP 31, 2008) a estabilidade é definida através do tempo em que o medicamento ou mesmo a matéria prima considerada isoladamente, se mantém dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem e uso, nas mesmas condições e características físicas e químicas que possuía quando da época de sua fabricação. Pode também ser definida como o período de tempo compreendido entre o momento em que o produto está sendo fabricado onde sua potência está reduzida a não

mais do que 10%, desde que os produtos de alteração estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos (DIAVAO, 2009; SILVA et al., 2009).

Entende-se por estabilidade a capacidade de uma formulação se manter dentro das especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas. Um bom estudo de estabilidade é meta fundamental de um programa de garantia da qualidade, pois é através destes estudos que se obtém maior segurança clínica, e uma maior confiabilidade relacionada à estabilidade farmacêutica (CARVALHO, 2010).

Na década de 50, estabeleceram-se as primeiras alternativas para previsão do prazo de validade de medicamentos e até a década de 80 as metodologias de avaliação da estabilidade seguiam princípios técnicos e científicos sem interferências de atos regulatórios de autoridades sanitárias. Na década de 90, Japão, EUA e União Européia reuniram esforços para harmonização da legislação, realizando a ICH (*International Conference on Harmonization*). No Brasil, os princípios de estabilidade foram mencionados na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e, apenas em abril de 2002, foi publicado o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Em 2004, a resolução RE n.º 15 398 instituiu novo guia, em vigor, com a mesma finalidade, que tem como referência os guias de qualidade editados pelo ICH relativo a requerimentos técnicos para registro de medicamentos para uso humano. (CARVALHO, 2010).

No final do ano de 2000 o ICH, alterou a classificação da zona climática IV, do clima quente e úmido de  $30 \pm 2^\circ\text{C} / 70 \pm 5\%$  para  $30^\circ\text{C}/65 \pm 5\%$ . A OMS (Organização Mundial da Saúde) passou a adotar essa nova classificação, porém, em 2002, os países do sudeste asiático - ASEAN (Association of South East Asian Nations) se manifestaram em posição oposta e apresentaram  $30 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\%$  como resultado de estudo realizado em seus países segundo a mesma metodologia utilizada pelo ICH e o Brasil por meio da RE 398/04 internalizou as condições estabelecidas para zona IV pela OMS. (BRASIL, 2005)

Foram apresentados cálculos baseados em dados meteorológicos, aplicando a metodologia do ICH, demonstram que as atuais condições para estudo de estabilidade de longa duração, adotadas pelo Guia da OMS para a Zona IV ( $30^\circ\text{C}/65\%$ ) não refletem as condições climáticas em muitos países que possuem áreas quentes e muito úmidas, como Brasil, Cuba, China, Índia e todos os países que fazem parte do ASEAN. (BRASIL, 2005)

Ficou revogada Resolução - RE nº 398, publicada no Diário Oficial da União de 16 de novembro de 2004 e entrou em vigência a RE nº 01 publicada no Diário Oficial da União em 29 de julho de 2005. (BRASIL, 2005).

O Guia para realização de estudos de estabilidade aplica-se para a realização de testes de produtos farmacêuticos, a fim de prever, determinar e acompanhar o seu prazo de validade (BRASIL, 2005).

Esses estudos são realizados em câmaras climáticas qualificadas que proporcionam o controle de temperatura e umidade em seu interior, e são equipamentos projetados para serem utilizados continuamente, sem preocupação com falhas nos instrumentos de controle (SILVA et al., 2009).

A monitorização da estabilidade de medicamentos é um dos métodos mais eficazes e seguros para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante seu tempo de validade. Também a segurança e a eficácia podem ser avaliadas por estudos de estabilidade, pelo monitoramento da formação de produtos de degradação, que podem gerar perda de atividade terapêutica ou toxicidade (CAVALHO, 2010).

Segundo Prista, Alves e Morgado (2008), é uma verdade incontestável que todos os medicamentos se alteram. As possíveis alterações que ocorrem nos medicamentos dividem-se em dois grupos. As alterações do primeiro grupo pertencem as influências provocadas pelo meio ambiente como temperatura, luz, umidade, gases que compõem o ar etc. No segundo podemos considerar as interações entre os fármacos com excipientes ou adjuvantes e muitas vezes aceleradas pelo pH do meio, a qualidade dos recipientes, pequenas quantidades de impurezas etc.

Em resumo, a alteração dos medicamentos pode seguir vários processos químicos, dos quais frequentemente são hidrólise, oxido-redução e fotólise.

Alteração por hidrólise: A água é considerada um dos principais catalisadores em reação de degradação. Muitos fármacos são considerados como instáveis e necessitam de intervenções durante a formulação e armazenamento, para que a eficácia e estabilidade de sua forma farmacêutica final não sejam comprometidas. Para a avaliação da instabilidade sob a condição de hidrólise, também deve ser levado em consideração o pH do meio, pois os íons hidrogênio e hidroxila podem acelerar ou retardar o processo de degradação (SILVA et al., 2009). Muitos fármacos contêm em sua molécula grupos funcionais éster ou amida, os quais são susceptíveis de sofrer hidrólise em meio aquoso ou mesmo, por ação da umidade. A hidrólise de um éster traduz-se, essencialmente, na abertura de uma ligação covalente existente entre um átomo de carbono. Os tipos de hidrólise ácida ou alcalina, não diferem essencialmente um do outro, exceto quando em meio alcalino a reação for irreversível e, portanto quantitativo, dado o fato de o ácido que se libera imediatamente neutralizado. A hidrólise em meio ácido é um fenômeno reversível e o seu

equilíbrio pode ser deslocado em outro sentido conforme o meio que contem água ou álcool em excesso (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

Existem poucos relatos na literatura sobre a hidrólise em pH neutro, onde geralmente se utiliza água como agente de hidrólise. Nessa condição, a taxa de decomposição é lenta, o que é compreensível, porque reações em pH neutro são não-catalíticas e por isso podem ser necessários períodos muito longos sob condições de temperatura extremas, para conseguir quantidades suficientes de produtos de degradação. (SILVA et al., 2009). Sempre que possível a solução de um fármaco deve ser preparada de tal modo que o seu pH seja o mais próprio para a estabilidade ótima da substância em relação a degradação hidrolítica (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

**Alteração por Oxido-Redução:** A instabilidade de numerosos preparos farmacêuticos pode ocorrer, devido a alteração dos fármacos neles incluídos segundo processos oxidativos. Um exemplo desta afirmação é o que acontece com alguns esteróides, vitaminas e antibióticos, dos quais é bem conhecida a facilidade com que podem oxidar ou até mesmo reduzir (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008). A oxidação envolve a remoção de um átomo eletropositivo, radical ou elétron, ou a adição de um átomo eletronegativo ou radical.

A estabilização de fármacos frente a condições oxidativas envolve a observação de um número de precauções durante a manufatura e estocagem. O oxigênio em recipientes farmacêuticos deve ser substituído por nitrogênio ou dióxido de carbono; assim como o contato com íons de metais pesados, que catalisam a oxidação deve ser evitado e a estocagem deve ser a temperaturas reduzidas (SILVA et al., 2009).

**Alteração por Fotólise:** A fotossensibilidade dos medicamentos depende em grande parte de fatores intrínsecos do próprio produto, sendo particularmente importante a composição do medicamento, seja com relação ao princípio ativo ou ao tipo de excipiente empregado (ALVES et al., 2008). A reação de fotólise é iniciada após absorção de radiação eletromagnética. A maioria dos princípios ativos empregados na preparação de medicamentos apresenta máximos de absorção na região do ultravioleta do espectro eletromagnético. A radiação ultravioleta é muito energética e pode propiciar a clivagem de muitas ligações químicas, ocorrendo a degradação da molécula. Desta forma, é importante conhecer a fotoestabilidade das drogas utilizadas como medicamentos e os produtos formados devido à fotólise, além de avaliar a toxicidade (SILVA et al., 2009).

## 2.1. Estudo de Estabilidade

Para detectar qualquer tipo de degradação, ou perda da estabilidade do medicamento, é necessário que seja feito os testes de estabilidade. Os testes de estabilidade são projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas (BRASIL, 2005).

Um medicamento que possui estabilidade física mantém a sua cor, limpidez, sabor e cheiro ao longo do seu prazo de validade. Todas as características devem manter-se objetivamente estáveis, se possível durante o curso de ensaio de estabilidade (LACHMAN; LEBERMAN; KANING 2001).

Num estudo de estabilidade é necessário considerar o efeito da embalagem sobre o produto. Por esta razão os estudos de estabilidade incluídos num pedido de comercialização de um novo fármaco tem que ser efetuado na embalagem definitiva (LACHMAN; LEBERMAN; KANING, 2001).

A resolução RE nº 01/05 preconiza que os estudos de estabilidade devem ser realizados na embalagem primária, ainda que em outras normas vigentes esteja expresso que os resultados do estudo na embalagem final de comercialização devem seguir o "GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS". Ficou patente nesta norma que a embalagem primária é quem realmente interfere na estabilidade do produto farmacêutico (BRASIL, 2005).

Os materiais de acondicionamento e embalagem (MAE) garantem o prolongamento das formas farmacêuticas, sendo responsáveis pela manutenção e eficácia terapêutica dos medicamentos garantindo a integridade do fármaco. A escolha do MAE específico para cada produto constitui em argumentos constantes de estudos e avaliações das várias propostas de materiais disponíveis no mercado. Estes materiais devem assegurar a conservação do medicamento e do seu princípio ativo durante o período de estocagem até o momento da utilização assegurando a estabilidade e não formação de produtos de degradação (CAVALCANTE; CICERI, 2002).

As alterações como descoloração ou escurecimento devem ser motivos para desconfiança de degradação do medicamento, a uniformidade de dose do ingrediente ativo deve ser assegurada com o tempo, pois alguns produtos são dispensados em embalagens de dosagem múltipla, e o fármaco ativo deve ter eficiência durante o tempo de validade esperado da preparação. Uma separação no sistema físico pode levar a não-disponibilidade do medicamento ao paciente. Qualquer alteração na estrutura do

princípio ativo pode reduzir a atividade terapêutica e levar a efeitos indesejados, devido à formação de produtos tóxicos (CARVALHO, 2010).

## 2.2. Influência das embalagens sobre a estabilidade das formas farmacêuticas líquidas

Os materiais de embalagem dos medicamentos devem possuir algumas características clássicas: resistência física; ser leve e o menos volumoso possível; ser impermeável aos constituintes do medicamento; isolar o medicamento dos fatores externos que podem prejudicar a sua conservação (ar, luz, umidade); ser inerte em relação ao seu conteúdo; as trocas (dissolução ou reações químicas) entre o recipiente e conteúdo devem ser quase inexistentes e absolutamente inócuos (CAVALCANTE; CICERI, 2002).

Os materiais usados mais frequentemente como componentes de recipientes para preparações farmacêuticas líquidas são o vidro e o plástico.

O vidro tem sido o material ideal para embalar medicamentos devido a sua resistência a decomposição pelas condições atmosféricas ou, pelos conteúdos com composições químicas diferentes. Além disso, devido a variação de sua composição química, é possível ajustar comportamento químico e a resistência desse vidro a radiação (LACHMAN;LEBERMAN; KANING 2001).

O vidro é um dos mais antigos materiais usados para a fabricação de embalagens sendo utilizado na forma de frascos pela indústria farmacêutica desde o início de suas atividades no Brasil. O vidro mais utilizado é o de coloração âmbar e características de pH neutro. As vantagens da utilização de vidro como material de embalagem de produtos farmacêuticos são:

- Material neutro, não reagindo com os produtos nele armazenados.
- Inexistência de porosidade, impedido a penetração de odores ou oxigênio que podem causar contaminação do produto protegido.
- Vida útil superior a cem anos, maior que qualquer expectativa de vida útil de produtos farmacêuticos.
- Matéria-prima abundante na natureza com tecnologia dominada.

Entretanto, comparando o vidro a outros materiais, este é pesado e relativamente mais caro. Além disso, é quebrável e não está disponível em qualquer formato.

Os plásticos foram introduzidos na fabricação de embalagens após a Segunda Guerra Mundial e englobam, entre outros, filmes, sacos, tubos, engradados e frascos (GOMES; SOUZA 2006).

Embora o vidro tenha muitas propriedades adequadas, tem-se verificado o uso cada vez maior de recipientes que têm toda, ou parte de sua estrutura, composta por plástico para a armazenagem de preparações farmacêuticas. Nesse grupo inclui-se o polietileno, polipropileno, poliestireno, polivinilcloro, e vários outros. Como principais vantagens dos plásticos podem ser citadas: Facilidade de moldagem o que permite diversos formatos; Possibilidade de trabalhar com diversas cores e texturas; São mais leves se comparados a outros materiais; Alta resistência mecânica e química; e Custo de produção relativamente baixo, o que reduz o preço do produto final.

Uma desvantagem importante nos recipientes de plástico, em relação aos de vidro, é o problema da permeabilidade nas duas direções, isto é, da solução no recipiente através do plástico para o meio ambiente e do meio ambiente para a preparação. A permeabilidade do vapor da água ou do oxigênio através da parede do plástico para os fármacos pode constituir problemas se a forma farmacêutica for sensível a hidrólise ou oxidação. (LACHMAN; LEBERMAN; KANING, 2001).

A permeabilidade real é considerada um fenômeno físico-químico. Abrange a absorção da molécula do vapor (por afinidade química ou solubilidade) e depois a difusão pela parede e a dissorção na outra face. A absorção acontece através dos espaços vazios na rede macromolecular. A difusão se explica pelo deslocamento dos espaços vazios sob o efeito da agitação térmica da rede (CAVALCANTE; CICERI, 2002)

A aprovação do plástico de um produtor não significa que o mesmo tipo de plástico por outro fabricante seja igualmente satisfatória. Cada fabricante de frasco combina os seus aditivos com o polímero básico e cada método de fabricação pode ser suficientemente diferente para afetar seriamente a estabilidade do produto. Assim, depois de assegurar que um plástico obtido a partir de um fabricante é adequado para o produto, o fabricante do medicamento deve convencer o fabricante do frasco para que não altere os componentes da formulação do plástico ou de qualquer forma que altere o processo de moldagem para a fabricação do recipiente. (LACHMAN; LEBERMAN; KANING, 2001).

### 2.3. Dipirona e a estabilidade

A Dipirona Sódica (Figura 1) é um fármaco que pertence a família das pirazonas, as substâncias mais antigas obtidas por síntese farmacêutica. A antipirina foi a primeira a ser obtida em 1883, por Fischer, Knorr e Filehne. A atividade terapêutica da antipirina (fenazona) foi incrementada pela substituição de um radical isopropil, por um hidrogênio no carbono 4 (C-4) produzindo a propilfenazona, o que melhorou as propriedades antipirética e analgésica.

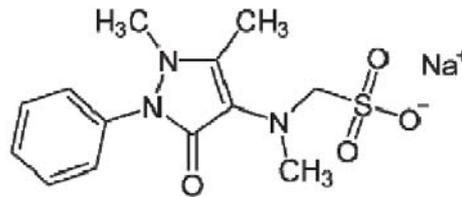


Figura 1. Estrutura molecular da dipirona sódica.

A dipirona na forma sólida pode ser oxidada a 4-formilaminoantipirina). Em soluções ácidas, a dipirona é transformada em 4-formilmetilaminoantipirina. Em soluções aquosas neutras a dipirona está em equilíbrio com hidroximetanossulfonato de sódio e 4-metilaminoantipirina. Este último composto pode ser oxidado e hidrolisado por  $O_2$  (duas) possíveis vias. Uma delas leva ao ácido metilrubazônico, através da 4-aminoantipirina e iminobisantipirina. A outra via alternativa leva a bismetilantipirina obtida da reação entre os compostos 4-metilaminoantipirina e 4-formilmetilaminoantipirina. Outro possível composto de degradação ocorre, na estocagem prolongada, o 4-hidroxi antipirina (DIOGO, 2003).

A dipirona apresenta-se 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. Esse fármaco é rapidamente absorvido após a administração oral e amplamente metabolizado. É comercializada principalmente na forma sódica nas apresentações em solução oral, injetável e comprimido (TONY et al., 2009).

A dipirona é um derivado da aminopirina, que devido a grande tendência de causar discrasias sanguíneas, não é mais utilizada em muitos países do mundo, inclusive nos Estados Unidos da América (EUA), embora continue sendo amplamente utilizado no Brasil. Por apresentar maior solubilidade do que a aminopirina, ela pode ser encontrada em solução injetável para uso intramuscular. Possui excelente ação analgésica, antiártrica e também antipirética. Sua utilização só é justificada em condições graves em que uma preparação antipirética parenteral é necessária após o insucesso de outras drogas menos tóxicas, como, por exemplo, em doenças neoplásicas ou em convulsões febris em crianças (SILVA, 1998).

A estabilidade de uma formulação farmacêutica pode ser considerada um fator determinante para garantir a qualidade do medicamento e conseqüentemente a eficácia do tratamento, sendo que a estabilidade pode ser definida como a extensão na qual ela mantém, dentro de limites especificados, e durante o seu período de estocagem e uso, as

mesmas características e propriedades que possuía no momento de sua fabricação (LACHMAN et al.,2001).

Observa-se, desta forma, a necessidade de se verificar as possíveis interações entre medicamento e material de embalagem primário, submetendo o produto Dipirona Sódica solução oral envasado em embalagem de polietileno e embalagem de vidro âmbar a temperatura de estresse para se analisar as possíveis alterações, e qual a melhor forma de acondicionamento do medicamento.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Tipos estudo**

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizado um estudo descritivo, com análise experimental, baseado na abordagem quantitativa. Segundo Netto (2008) o estudo descritivo tem como objetivo a identificação, registro e análise das características, fatores ou variáveis que se relacionam com o fenômeno ou processo em pesquisa. Já a abordagem quantitativa, permite enumerar e quantificar dados com o objetivo de analisar o resultado exato da pesquisa. De acordo com Minayo (2001), na pesquisa quantitativa tudo que pode ser quantificável, pode ser traduzido em números que permitam sua classificação, utilizando recursos e técnicas estatísticas, como (percentagem, média, moda, mediana, desvio padrão, coeficiente de correlação, análise de regressão etc.).

#### **3.2. Cenário da pesquisa**

A pesquisa foi realizada em uma Indústria Farmacêutica na cidade de Anápolis-GO

#### **3.3. Coleta de dados**

A coleta de dados se deu através da pesquisa experimental baseado em análises laboratoriais físico-químicas, observando as reações no produto alvo, no caso, a dipirona.

#### **3.4. Análise de dados**

Os dados foram coletados, analisados e apurados, no trato da pesquisa foi utilizado o programa Microsoft Excel, 2007.

A degradação dos produtos pode resultar diminuição da atividade esperada ou toxicidade, portanto, este estudo se revela muito importante, pois servirá como fonte para

mais estudos contribuindo assim para ampliar as pesquisas em farmacovigilância. Primeiramente foi retirado 600 mL de um lote de dipirona sódica na produção antes do envase. Depois de separado os 600 mL, os mesmos foram envasados com uma pipeta graduada, pois o processo de envase da empresa onde a pesquisa foi realizada, é utilizado o envase comum sem a aplicação de nitrogênio. A amostra foi envasada em 10 frascos de vidro âmbar e 10 frascos de polietileno, também foi separada uma quantidade para fazer a análise inicial onde os resultados físico-químicos obtidos foram utilizados como parâmetro para as demais análises. Após o envase, esses 20 frascos foram armazenados em uma câmara seca devidamente calibrada em temperatura de 50°C com uma variação de  $\pm 2^\circ\text{C}$  durante 90 dias. A temperatura e o tempo determinados para realização desta pesquisa, não foi baseados nas exigências de estabilidade conforme resolução preconizada pela ANVISA (RE nº 01/05). Porém o tempo (90 dias) e a temperatura (50°C) adotados para essa pesquisa é proporcional ao período de validade (24 meses) do produto pesquisado em condições normais de temperatura. Esta informação baseia-se na RE nº 398/04 que foi revogada pela RE nº 01/05. Esse método foi utilizado devido o prazo limitado para a realização desta pesquisa.

As amostras foram colocadas no dia 19 de maio de 2010 e a partir desta data, a cada 15 dias foram retiradas 2 amostras de cada material de embalagem para realização das análises físico-químicas em um período de 90 dias.

A metodologia utilizada para análise foi referente à Farmacopéia Brasileira IV edição 2001 que é uma metodologia utilizada nas indústrias farmacêuticas, que consiste em solubilizar a amostra com água deionizada, acidificá-la com ácido acético 5,0 mol L<sup>-1</sup> e titular com uma solução padronizada de iodo 0,05 mol L<sup>-1</sup>, utilizando-se como indicador uma solução de amido 1% m/v adicionada próximo ao ponto final. A titulação iodométrica da dipirona está baseada na oxidação em meio ácido do grupo metanossulfônico a sulfato, de acordo com a reação abaixo:



Transferiu-se 5,0 gramas da solução oral de dipirona sódica para o balão volumétrico de 200mL. Completou-se o balão volumétrico com água deionizada, homogeneizou e transferiu 10mL desta solução para o erlenmeyer e adicionou-se 50,0 mL de água e 5,0 mL de ácido acético; Após ter homogeneizado esta solução adicionou-se 1,0 mL de solução de amido e em seguida titulou com o iodo SV 0,05M, em temperatura abaixo de 15°C com a realização do branco para correção necessária.

Cálculos:

$$X = \frac{VG \times 17,57 \text{ mg}}{250 \text{ mg}} \times 100$$

250 mg

Onde:

X = mg de dipirona sódica  
 VG = Volume Gasto de Iodo S.V 0,05M  
 FC = Fator de correção  
 17,57 mg = Quantidade em mg de ativo que equivale a cada mL de titulante  
 250 mg = Quantidade de principio ativo na amostra

#### 4. RESULTADOS

Antes de dar início as análises com as amostras testadas, foi realizada a análise inicial. A especificação seguida é a determinada pela farmacopéia brasileira IV Edição 2001, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Especificação dipirona sódica.

Tipo de análise	Resultados
Aspecto	Levemente amarelado
Teor	95,0% a 110,0%
pH	5,5 a 7,0
Densidade	Valor informativo

Farmacopéia Brasileira IV Edição 2001.

Foi realizado também o teste de pH e densidade, porém os testes de densidade analisados são apenas valores informativos e sua variação não tem influencia nas alterações que aqui foram observadas. Ao realizar a análise da amostra referência, foram obtidos resultados apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Análise inicial.

Tipo de análise	Resultados
Aspecto	Levemente amarelado
Teor	99,88%
pH	6,2
Densidade	1,1958g/cm <sup>3</sup>

No dia 19 de junho, foram retiradas duas amostras de ambos os materiais de embalagem para realização das análises físico-químicas e obtiveram os seguintes resultados conforme segue na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados da 1ª. Análise (15 dias de exposição) – 19/06/10.

Tipo de Análise	Amostra de Vidro Âmbar	Amostra de Polietileno leitoso
Aspecto	Levemente amarelado	Levemente amarelado
Teor	98,16%	98,17%
pH	5,98	5,82
Densidade	1,1973 g/cm <sup>3</sup>	1,1974 g/cm <sup>3</sup>

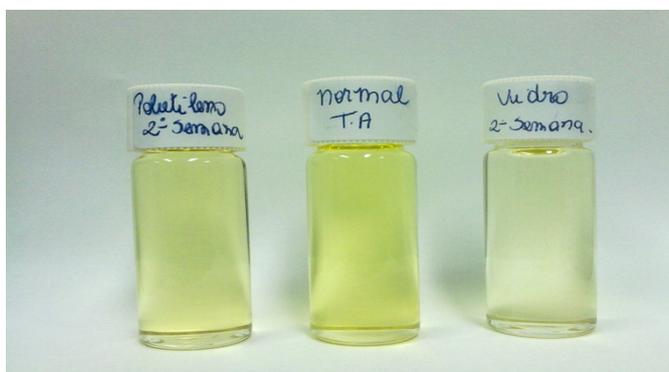


Figura 2. Apresentação da primeira análise.

Na Figura 2 observa-se as amostras após duas semanas submetidas a temperatura de estresse todas elas encontram-se com a aparência estável. A amostra de vidro encontra-se com uma aparência mais clara que as demais, devido a uma falha no acondicionamento da amostra que permaneceu em temperatura ambiente (T.A.), Antes do envase a mesma foi mantida acondicionada em um recipiente transparente que de tempo em tempo apresentou-se em contato com a luz. Vale ressaltar que as amostras que foram testadas em câmara a 50°C, permaneceram em todo período de estudo livre de luz e umidade.

Após 30 dias submetidas a condições de estresse, foram retiradas no dia 23 de julho as amostras de ambos os frascos para a realização da segunda análise físico-química. A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos desta análise.

Tabela 4. Resultados da 2ª. Análise (30 dias de exposição) – 03/07/10.

Tipo de Análise	Amostra de Vidro Âmbar	Amostra de Polietileno leitoso
Aspecto	Levemente amarelado	Levemente amarelado
Teor	98,31%	96,92%
pH	5,89	5,66
Densidade	1,1915 g/cm <sup>3</sup>	1,1947g/cm <sup>3</sup>

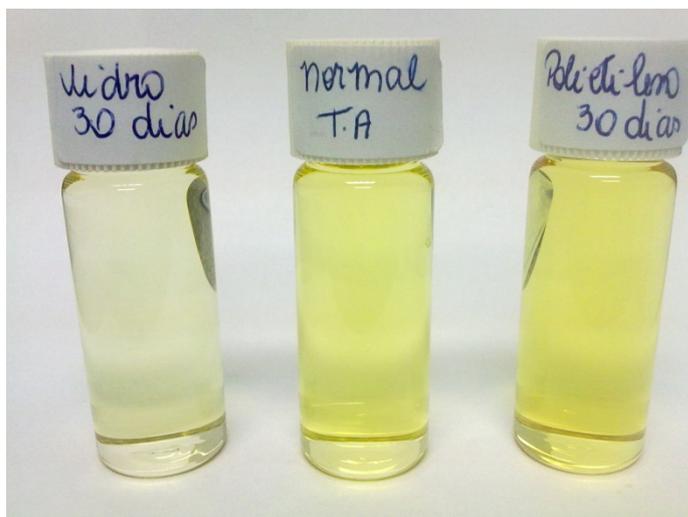


Figura 3. Apresentação da segunda análise.

Na Figura 3 observa-se que houve uma alteração na aparência da solução em relação a primeira figura. A amostra em frasco de polietileno, houve uma pequena mudança na coloração apresentando um leve escurecimento e as análises físico-químicas observa-se que houve uma queda no resultado de teor de aproximadamente 2% e pH de 0,16. A amostra em frasco de vidro âmbar manteve-se com a aparência estável, mantendo a mesma coloração obtida na figura anterior. Na análise físico-químicas o resultado de teor obtido manteve-se praticamente estável em relação a análise anterior no pH uma queda de 0,09.

Após 45 dias de exposição em temperatura de estresse a 50°C, retirou-se as amostras de ambos os frascos para realização de mais uma análise físico-química.

E obtiveram-se os seguintes resultados descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados da 3ª. Análise (45 dias de exposição) – 17/07/10.

Tipo de Análise	Amostra de Vidro Âmbar	Amostra de Polietileno leitoso
Aspecto	Amarelo	Amarelo
Teor	100,15%	98,74%
pH	6,05	5,66
Densidade	1,1952 g/cm <sup>3</sup>	1,1975g/cm <sup>3</sup>

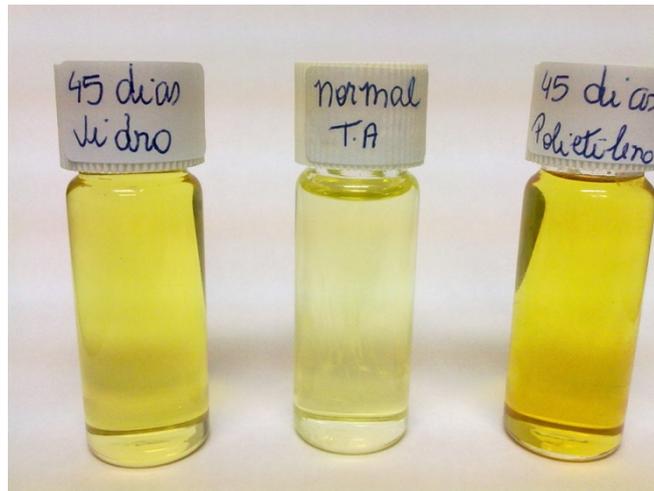


Figura 4. Apresentação da terceira análise.

Ao observar a Figura 4, nota-se que houve alteração na aparência das amostras de ambos os frascos. Ao observar a amostra em polietileno nota-se que houve um escurecimento na solução em relação a figura anterior, observa-se também que nas análises físico-químicas os resultados mantiveram-se dentro do especificado, e obteve um aumento de aproximadamente 2% no teor e o pH manteve-se estável em relação a análise anterior. Na amostra em vidro âmbar também houve um escurecimento na solução em relação a amostra da figura anterior e nas análise físico-químicas observa-se um aumento de aproximadamente 2% no teor e um aumento de 0,27 no pH, mantendo os seus resultados com os valores mais próximos aos valores obtidos na análise inicial.

Após 60 dias em exposição a temperatura de estresse a 50°C, retirou-se 2 amostras de ambos os frascos para realização de novas análises. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados da 4ª Análise (60 dias de exposição) – 31/07/10.

Tipo de Análise	Amostra de Vidro Âmbar	Amostra de Polietileno leitoso
Aspecto	Amarelo	Amarelo escuro
Teor	101,96%	97,00%
pH	6,04	5,60
Densidade	1,1953 g/cm <sup>3</sup>	1,1980g/cm <sup>3</sup>

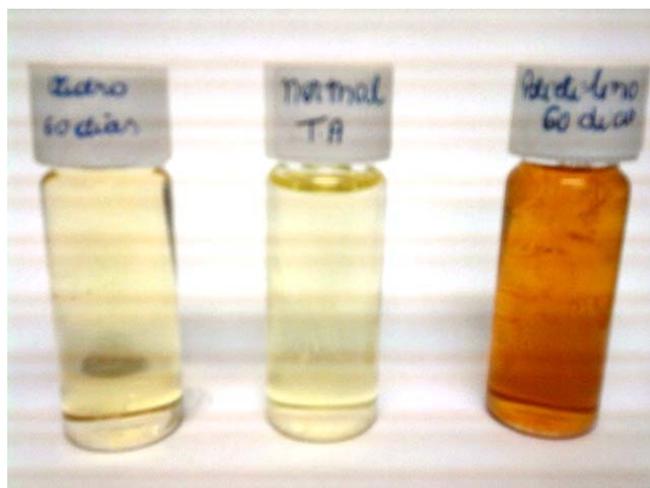


Figura 5. Apresentação da quarta análise.

Ao observar a Figura 5, nota-se que houve uma alteração considerável na solução acondicionada no frasco de polietileno em relação a figura anterior, apresentando uma coloração escura tornando-a fora do especificado, porém, ao observar as análises físico-químicas os resultados mantiveram-se praticamente estáveis com uma variação mínima de aproximadamente 1% e o pH com uma queda de 0,06. Quanto a amostra acondicionada em vidro âmbar, sua coloração manteve-se estável em relação a figura anterior e ao observar as análises físico-químicas, os resultados mantiveram-se praticamente estáveis, com uma variação de aproximadamente 1% e o pH com um aumento de 0,01.

Aos 75 dias de exposição a uma temperatura de estresse a 50°C, retirou-se da câmara, 2 amostras de ambos dos frascos para realização de novas análises. Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7. Resultados da 5ª. Análise (75 dias de exposição) – 14/08/10.

Tipo de Análise	Amostra de Vidro Âmbar	Amostra de Polietileno leitoso
Aspecto	Amarelo	Amarelo intenso
Teor	99,13%	94,88%
pH	6,0	5,4
Densidade	1,1975 g/cm <sup>3</sup>	1,2002g/cm <sup>3</sup>

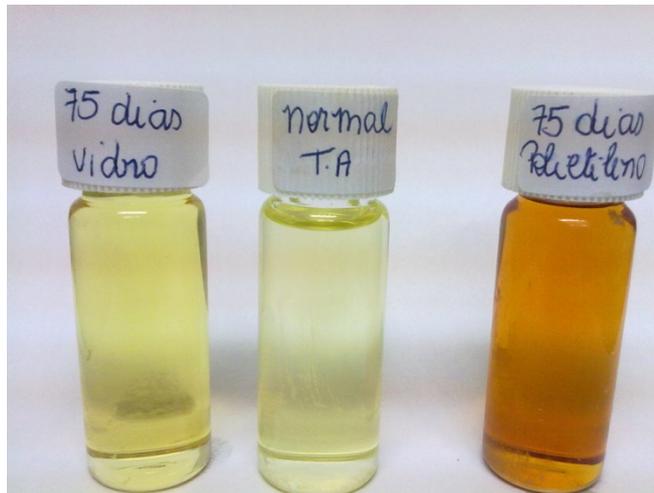


Figura 6. Apresentação da quinta análise.

A Figura 6 mostra que a aparência das amostras mantiveram-se estáveis em relação a figura anterior. Porém os resultados físico-químicos obtidos na solução acondicionada em polietileno apresentam-se fora do especificado com uma alteração no teor de aproximadamente 3% abaixo do resultado obtido na análise anterior, e o pH com uma queda de 0,2 que também apresenta-se fora do especificado. Já a amostra acondicionada em frasco de vidro âmbar, apresenta-se com a coloração estável em relação a figura anterior e os resultados físico-químicos encontram-se dentro do especificado com uma variação de aproximadamente 2% e o pH com uma queda de 0,04 em relação aos resultado obtido na análise anterior.

Aos 90 dias de exposição a uma temperatura de estresse a 50°C, retirou-se da câmara, 2 amostras de ambos dos frascos para realização das análises. Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados da 6ª. Análise (90 dias de exposição) – 28/08/10.

Tipo de Análise	Amostra de Vidro Âmbar	Amostra de Polietileno leitoso
Aspecto	Amarelo	Amarelo intenso
Teor	99,25%	94,17%
pH	6,1	5,4
Densidade	1,1976 g/cm <sup>3</sup>	1,2025 g/cm <sup>3</sup>

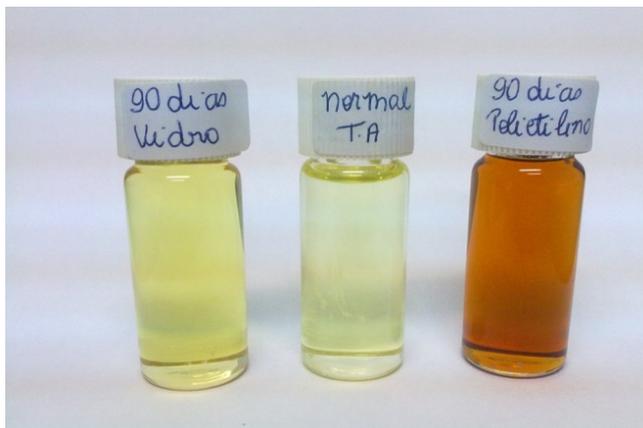


Figura 7. Apresentação da sexta análise.

Na última análise (Figura 7) observa-se que novamente a aparência de ambas as amostras testadas mantiveram-se estáveis em relação à Figura anterior. Os resultados físico-químicos obtidos na amostra testada em frasco de polietileno apresentou-se, com uma queda de aproximadamente 0,71% na análise de teor e o resultado da análise de pH permaneceu estável, mantendo-se os mesmos fora do especificado. As análises físico-químicas realizadas com as amostras testadas em frasco de vidro âmbar, também permaneceram com seus resultados estáveis em relação a análise anterior, houve um aumento de 0,12% na análise de teor e um aumento de 0,01 no resultado de pH, mantendo-se dentro do especificado.

Uma observação a ser analisada é que as amostras de dipirona sódica testada em seus respectivos materiais de embalagem foi acondicionada em câmara seca (0% UR) e devido a falta de umidade a tendência principalmente das amostras testadas em embalagem de polietileno eram de liberar de água pelos microporos do seu material de embalagem e devido a essa permeabilidade do frasco, a amostra torna-se mais concentrada e por esse motivo a perda de teor não foi maior.

Ao verificar os gráficos a seguir, observa-se com nitidez a degradação das amostras testadas nesses 90 dias.

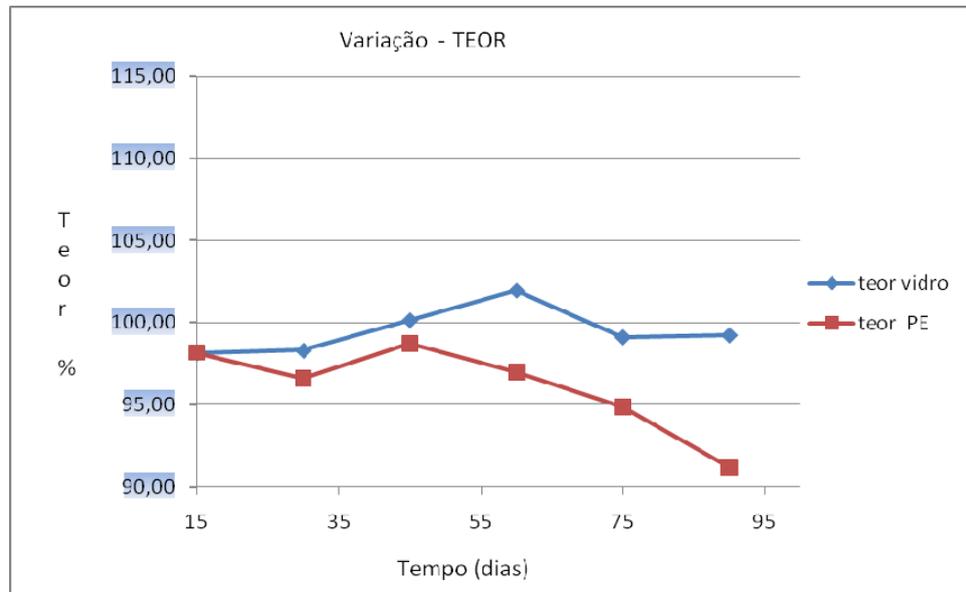


Figura 8. Gráfico representando a variação do teor das amostras.

De acordo com a Figura 8, é possível observar que na 1<sup>o</sup> e na 2<sup>o</sup> análise as duas amostras mantiveram seus resultados de teor estáveis, porém na 3<sup>o</sup> análise observa-se uma variação onde o teor da amostra de vidro aumenta e nas demais análises ele se mantém estável, enquanto a amostra de polietileno diminui seu resultado gradativamente, apresentando perda no teor do ativo, tornando-se fora dos padrões especificados.

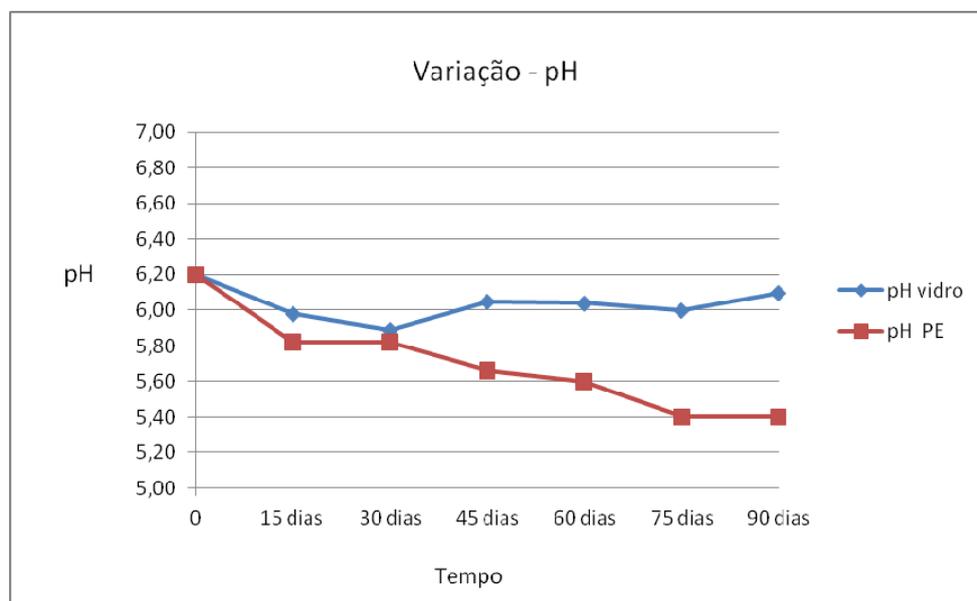


Figura 9. Gráfico representando a variação do pH das amostras.

A variação de pH, conforme a Figura 9, acontece de forma semelhante ao gráfico anterior, observando-se que na 1<sup>o</sup> e na 2<sup>o</sup> análise os resultados apresenta-se com uma queda não significativa. Nos demais resultados o pH da amostra de vidro mantém-se

estável enquanto na amostra de polietileno há uma queda gradativa, perdendo sua estabilidade com os resultados fora do especificado.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o desenvolvimento deste estudo, foi observada a importância dos materiais de embalagem de acondicionamento para os medicamentos, que é um dos principais responsáveis pela estabilidade dos fármacos. Os estudos comparativos da dipirona sódica solução oral em embalagens de vidro e polietileno realizadas para o desenvolvimento deste trabalho, mostrou que o seu material de acondicionamento tem total interferência na sua estabilidade e por isso ela não é um produto estável na embalagem que normalmente é comercializada.

Através de testes físico-químicos feitos com as amostras testadas, observou-se que houve uma perda significativa na integridade das amostras testadas em frasco de polietileno. Portanto, para garantir confiabilidade da ação farmacológica e na estabilidade físico-química da dipirona sódica no mercado, sugere-se que as indústrias farmacêuticas passem a utilizar frasco de vidro âmbar para o acondicionamento da dipirona sódica, ou, comercializem no frasco de polietileno, porém com a data de validade reduzida de 24 meses para 18 meses. Sendo assim, não haverá riscos de reações inesperadas devido à instabilidade do produto causada pelo seu material de acondicionamento.

Consumir produtos de qualidade, principalmente medicamentos é um direito do cidadão. Portanto, os testes de estabilidade de medicamentos é a garantia de que o fármaco chegue às mãos do consumidor de maneira segura e eficaz.

## REFERÊNCIAS

ALVES, R.M.V.; JAIME, S.B.M.; GONÇALVES, M.P.; SUZUKI, P.W. Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 29, n.2, p. 167-178, 2008. Disponível em: <[http://www.fcfar.unesp.br/revista\\_pdfs](http://www.fcfar.unesp.br/revista_pdfs)>. Acesso em: 29 maio 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. **Resolução RE N° 1, de 29 de julho de 2005**. Determina sobre a estabilidade dos medicamentos. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01\\_05\\_re](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re)>. Acesso em: 20 out. 2010.

\_\_\_\_\_. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Brasília, DF: [s.n], 1976. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br/ccivil/leis/L6360.htm>>. Acesso em: 11 dez. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE no. 398, de 12 de novembro de 2004. **D.O.U. - Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF, 16 nov. 2004.

- CARVALHO, Janaina de Pina et al. Estabilidade de Medicamentos no âmbito da farmacovigilância. **Rev. Fármacos & Medicamentos**, 2010. Disponível em: <<http://www.unirondon.br/ebook/enfermagem/Anvisa>>. Acesso em: 20 out. 2010.
- CAVALCANTI, O.A.; CICERI, L. Material de acondicionamento e embalagem primária: a avaliação da permeabilidade ao vapor d'água. **Arq.Ciênc. Saúde Unipar**, v.6, n.1, 2002. Disponível em: <<http://www.revistas.unipar.br/saude/article/view/1152/1014.pdf>> Acesso em: 29 mai 2010.
- DIAVÃO, Sheila Nara Castoldi; GABRIEL, Katiane Célia. Estudo dos Parâmetros Físico-químicos na estabilidade de emulsões cosméticas. **Revista Infarma**. v. 21, n. 11/12, 2009. Disponível em: <[http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/.../089a152\\_infarma.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/.../089a152_infarma.pdf)>. Acesso em: 28 out. 2010.
- DIOGO, Andréa Nilza Melo. **Dipirona**: segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - INCQS/Fiocruz, 2003.
- FARMACOPEIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2002. pt. 2 fac. 3 p.145.
- GOMES, Bernardo José Lima; SOUZA, Cristina Gomes. **Utilização de materiais de embalagem na indústria farmacêutica**: estudo exploratório de uso de vidro ou PET em frascos de xarope. XXVI ENGEF - Fortalexa, Brasil, 9 a 11 de outubro de 2006. Disponível em: <[http://www.abepro.org.br/.../ENERGEP2006\\_TR490327](http://www.abepro.org.br/.../ENERGEP2006_TR490327)>. Acesso em: 20 out. 2010.
- LACHMAN, Leon; LEBERMAN, A.; HERBERT, L.; KANING, Joseph. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Trad. P.H.D. João E. Pinto; P.H.D. Ana Isabel Fernandes. Ed. Vol.II. Serviço de Educação e Bolsa; Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.
- PRISTA, Nogueira L.; ALVES, Correia A.; MORGADO, Rui. **Tecnologia farmacêutica**: estabilidade dos medicamentos. 5.ed. Volume 3. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.
- SILVA, K.; ALVES, L.; SOARES, M.; PASSOS, R.; FARIA, A.; ROLIM-NETO, P. Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, América do Norte, 30 7 12 2009.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1998. p.250-251.
- USP 31. The United States Pharmacopoeia National Formulary. 31.ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, INC, 2008. p. 277, 1611-1612.

---

**Joel Rocha Silva**

Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Pernambuco. Mestrado em química pela Universidade Federal de Goiás. Tem experiência como docente na área de química geral e inorgânica, físico-química, e química orgânica, química analítica e química farmacêutica com aplicação na área de saúde.

---

**Carolina Dias Gomes**

Graduação em Farmácia.

---

**Cristiano Martins Veloso**

Especialista (Gestão da Qualidade e Produtividade - IPOG).

---

**Jaqueline Ananias dos Santos**

Graduação em Farmácia.