



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE FARMÁCIA

JOÃO FERNANDO PINHEIRO DA SILVA

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS  
CONTENDO PARACETAMOL

BRASÍLIA, 2022

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE FARMÁCIA

JOÃO FERNANDO PINHEIRO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS**  
**CONTENDO PARACETAMOL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Farmacêutico, na Faculdade Ciências da Saúde,  
Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof. Dra. Dâmaris Silveira

Coorientador: Dr. Diegue Henrique Nascimento  
Martins

BRASÍLIA, 2022

JOÃO FERNANDO PINHEIRO DA SILVA  
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS  
CONTENDO PARACETAMOL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Farmacêutico, na Faculdade Ciências da Saúde,  
Universidade de Brasília.

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

BANCA EXAMINADORA

---

Dra. Dâmaris Silveira (Presidente)

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

---

Dr. Diegue Henrique Nascimento Martins

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

---

Me. Renata Paula Coppini de Almeida

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

---

Dr. João Victor Dutra Gomes (Suplente)

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho à minha família, em especial  
aos meus avôs, Dona Mariah das Graças e Seu  
João Emílio; Dona Lenice e Seu Fernando  
Raimundo.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade do estudo.

À Professora Dâmaris Silveira por me aceitar como minha orientadora.

Ao Professor Diegue Henrique, meu coorientador pela paciência em me ensinar.

À Patricia e à Júlia que me ajudaram em diversos passos experimentais e pelo apoio a mim prestado.

Ao Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC) por disponibilizar equipamentos para alguns ensaios.

Ao Laboratório de Biotecnologia do Laboratório de Metodologias Ativas (ULEG) por disponibilizar os equipamentos e espaço para a realização dos testes.

Ao Laboratório de Produtos Naturais (LaProNat) por disponibilizar os equipamentos e espaço para o desenvolvimento dos testes/ensaios.

A todos do laboratório que sempre ajudaram com minhas dúvidas.

À minha família, em especial meus irmãos que me acolheram. Aos meus pais que sempre acreditaram em mim, aos meus tios, amigos e aos meus Avôs, que sempre estiveram ao meu lado, em especial vovó Mariah das Graças a quem devo e dedico muitas das minhas conquistas.

## RESUMO

Para assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, as indústrias farmacêuticas e farmácias de manipulação devem cumprir regulamentos de boas práticas de fabricação e manipulação definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), além de outras normas, tais como RDC 67/2007, 71 e 47 de 2009 e a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed., como um dos instrumentos controle e garantia da qualidade desses produtos. O paracetamol é um medicamento adquirido facilmente sem prescrição, utilizado como analgésico, sendo bem tolerado em doses terapêuticas. O objetivo deste trabalho é avaliar a qualidade de medicamentos, contendo como princípio ativo o paracetamol, categorizados como industrializados de referência, genéricos, similares, bem como manipulados, com base no que é preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed e nas normas vigentes da Anvisa. As amostras foram adquiridas em Brasília, DF (n=10) e foram codificadas. De maneira geral, dentre os 74 itens avaliados, a amostra G.3 foi a que mais apresentou não-conformidades e não cumpriu teste em 4,05% dos itens, seguida das amostras G.2, S.1, S.2 e S.3 com 1,35%. A respeito dos testes físico-químico farmacopeicos, a amostra G.3 também foi a que menos cumpriu teste com 25% de reprovação dentre os 8 (oito) testes realizados, seguida da amostra S.3 (12,5%). Com relação as duas amostras manipuladas, o índice de reprovação variou de 16,67% (amostra M.1) a 33,33% (amostra M.2) em um total de 6 análises realizadas. Assim, faz-se necessário um controle da qualidade mais rígido para indústrias e farmácias de manipulação de medicamentos assim como a participação mais ativa de profissionais juntos a farmacovigilância, garantindo assim o acesso e uso seguro de medicamentos pelos pacientes.

**Palavras-chave:** Paracetamol; Controle de qualidade; Garantia da Qualidade; Medicamento.

## ABSTRACT

To ensure the quality, safety, and efficacy of medicines, the pharmaceutical and compounding pharmacies must comply with good manufacturing practice regulations and manipulation defined by the *National Health Surveillance Agency (Anvisa)*, in addition to other standards, such as RDC 67/2007, 71 and 47 of 2009 and the Brazilian Pharmacopoeia as one of the instruments to control and guarantee the quality of these products. Paracetamol is a drug easily acquired without prescription, used as an analgesic, and is well tolerated in therapeutical doses. This work aims to evaluate the quality of medicines containing paracetamol as active, categorized as reference, generic, similar, and compounded, based on what is recommended by the Brazilian Pharmacopoeia 6<sup>th</sup> Ed and in the current rules of the *Anvisa*. The samples were acquired in Brasília, DF (n=10), and were encoded. Overall, among the 74 items evaluated, sample G.3 presented the most non-conformities and did not fulfill the test in 4.05% of the items, followed by samples G.2, S.1, S.2, and S.3 with 1.35%. Regarding the pharmacopoeial physical-chemical tests, sample G.3 was the least fulfilled, with 25% of failure among the 8 (eight) tests performed, followed by S.3 (12.5%). Regarding the two compounded samples, the failure rate ranged from 16.67% (sample M.1) to 33.33% (sample M.2) in a total of 6 analyses. Thus, stricter quality control for industries and compounding pharmacies is needed; the more active participation of professionals and pharmacovigilance is necessary to ensure patient access to and safe use of medicines.

**Keywords:** Paracetamol; Quality control; Quality warranty; Medicine.

## Índice de figuras

Figura 1: Acetaminofenol/Paracetamol - Biovias Draw.....	17
Figura 2: Espectro no infravermelho amostra Paracetamol Padrão.....	41
Figura 3: Espectro no infravermelho G.1.....	42
Figura 4: Espectro no infravermelho G.2.....	42
Figura 5: Espectro no infravermelho G.3.....	42
Figura 6: Espectro no infravermelho G.4.....	42
Figura 7: Espectro no infravermelho S.1.....	43
Figura 8: Espectro no infravermelho S.2.....	43
Figura 9: Espectro no infravermelho S.3.....	43
Figura 10: Espectro no infravermelho R.....	43
Figura 11: Espectro no infravermelho M.1.....	44
Figura 12: Espectro no infravermelho M.2.....	44
Figura 13: Aspecto visual das amostras industrializadas. Sendo as amostras G.1, G.2, G.3, S.1 e S.2 comprimidos não revestidos e as amostras G.4, S.3 e R revestidos com filme...	45
Figura 14: Gráficos de determinação de peso das amostras analisadas, com determinação do limite de variação ( $\pm 5\%$ das amostras industrializadas – G.1 - R; $\pm 10\%$ para as amostras manipuladas M.1 e $\pm 7,5\%$ para M.2) superior (linha vermelha), inferior (linha verde), média (preto tracejado) e o dobro do limite de variação (linha azul). Eixo x: unidades testadas; Eixo y: peso (g).....	47
Figura 15: Gráfico em barras do teste de dureza em Newtons (N).....	48
Figura 16: Lascas presentes nos comprimidos após teste de friabilidade da amostra S.1..	49
Figura 17: Quantidade de paracetamol dissolvido nas cubas em relação ao valor declarado em rótulo.....	53



Figura 18: Doseamento do paracetamol por amostra e percentual do valor declarado (750 mg das amostras G.1 a R, 200 mg das amostras M.1 e M.2).....	55
Figura 19: Percentual de amostras que cumpriram e não cumpriram pelo menos um teste físico-químico farmacopeico.....	61
Figura 20: Percentual de amostras, por categoria regulatória, que não cumpriram pelo menos um teste farmacopeico.....	61
Figura 21: Percentual de amostras, por categoria regulatória, que cumpriram todos os testes farmacopeicos.....	61

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Informações sobre as amostras obtidas no comércio do Distrito Federal.....	20
Tabela 2: Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária de acordo com a Farmacopeia Brasileira – 6ª ed.....	25
Tabela 3: Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou Variação de Peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.....	27
Tabela 4: Vigência dos registros de acordo com portal da Anvisa.....	32
Tabela 5: Análise da embalagem secundária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO II Seção I.....	34
Tabela 6: Análise da embalagem primária de Paracetamol de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO II Seção II.....	35
Tabela 7: Análise da embalagem secundária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO II Seção V.....	35
Tabela 8: Análise da embalagem secundária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO II Seção VI.....	36
Tabela 9: Análise da embalagem secundária e primária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO III Seção II.....	36
Tabela 10: Análise da embalagem secundária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO III Seção IX.....	36
Tabela 11: Análise de rótulo da amostra manipulada seguindo o item 12 da RDC 67/2007 .....	38
Tabela 12: Análise de bulas de acordo com a RDC 47/2009.....	40
Tabela 13: Peso médio avaliado conforme a Farmacopeia Brasileira - 6ª ed.....	46
Tabela 14: Dados do teste de friabilidade das amostras com forma farmacêutica comprimido.....	49

Tabela 15: Tempo aproximado (minutos) de desintegração das formas farmacêuticas avaliadas.....	50
Tabela 16: Excipientes presentes nas formas farmacêuticas utilizadas e suas funções farmacotécnicas.....	51
Tabela 17: Resultado das absorvâncias do teste de dissolução para cada amostra.....	54
Tabela 18: Média das absorvâncias da amostra de Paracetamol padrão.....	54
Tabela 19: Resultado da análise da solução padrão em espectrofotômetro e concentração expressa em percentagem (%)......	54
Tabela 20: Valores da massa das amostras analisadas corrigidos para peso equivalente a 0,15 g de paracetamol.....	57
Tabela 21: Valores das absorvâncias obtidas em espectrofotômetro a 257 nm.....	57
Tabela 22: Quantidade de princípio ativo determinada a partir do valor da absorvância calculados pelo fator de diluição.....	57
Tabela 23: Uniformidade de dose pela relação do Peso unitário, %ValDec e Peso Médio..	59

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
1.1. MEDICAMENTOS E O CONTROLE SANITÁRIO.....	14
1.2. FÁRMACO, EXCIPIENTE E BIODISPONIBILIDADE.....	16
1.3. PARACETAMOL.....	16
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>17</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
3.1. GERAIS.....	18
3.2. ESPECÍFICOS.....	18
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
4.1. OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS.....	19
4.2. VERIFICAÇÃO DOS REGISTROS.....	20
4.3. ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS.....	21
<b>4.3.1. Análise de rótulos das amostras industrializadas.....</b>	<b>21</b>
<b>4.3.2. Análise de rótulo das amostras manipuladas.....</b>	<b>23</b>
<b>4.3.3. Análise de bula.....</b>	<b>23</b>
4.4. IDENTIFICAÇÃO.....	24
<b>4.4.1. Espectrometria no Infravermelho.....</b>	<b>24</b>
4.5. CARACTERÍSTICAS.....	24
<b>4.5.1. Características físicas.....</b>	<b>25</b>
<b>4.5.2. Determinação de peso.....</b>	<b>25</b>
<b>4.5.3. Teste de dureza.....</b>	<b>27</b>
<b>4.5.4. Teste de friabilidade.....</b>	<b>27</b>
<b>4.5.5. Teste de desintegração.....</b>	<b>27</b>
<b>4.5.6. Uniformidade de doses unitárias.....</b>	<b>28</b>
4.6. TESTE DE DISSOLUÇÃO.....	29
4.7. DOSEAMENTO.....	30
4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>32</b>
5.1. VERIFICAÇÃO DO REGISTRO.....	32
5.2. ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS.....	34
<b>5.2.1. Análise de rótulos das amostras industrializadas.....</b>	<b>34</b>
5.2.1.1 Das disposições gerais para os rótulos de medicamentos.....	34

5.2.1.2 Das disposições específicas para rótulos de medicamento.....	36
<b>5.2.2. Análise de rótulo das amostras manipuladas.....</b>	<b>37</b>
<b>5.2.3. Análise de bula.....</b>	<b>38</b>
5.3. IDENTIFICAÇÃO.....	41
5.4. CARACTERÍSTICAS.....	45
<b>5.4.1. Características organolépticas e de dimensões físicas.....</b>	<b>45</b>
<b>5.4.2. Determinação do peso médio.....</b>	<b>46</b>
<b>5.4.3. Determinação da dureza.....</b>	<b>48</b>
<b>5.4.4. Determinação da friabilidade.....</b>	<b>49</b>
<b>5.4.5. Teste de desintegração.....</b>	<b>50</b>
<b>5.4.6. Teste de dissolução.....</b>	<b>54</b>
<b>5.4.7. Doseamento.....</b>	<b>55</b>
<b>5.4.8. Uniformidade de doses unitárias.....</b>	<b>59</b>
<b>6 DISCUSSÃO FINAL.....</b>	<b>61</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>64</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O controle da qualidade é definido como um conjunto de medidas que procuram garantir a produção de medicamentos e produtos conforme as normas de identidade, teor, pureza, eficácia e qualidade, bem como garantir sua segurança e eficácia, sendo então uma das etapas mais importantes do processo industrial (ANVISA, 2019a). A Farmacopeia Brasileira é o Código Oficial Farmacêutico do País que estabelece os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais e produtos para a saúde servindo como base para as ações de regulação sanitária (ANVISA, 2022b).

No Brasil colonial até após a independência, foi utilizada a “Pharmacopêa Geral para o Reino e domínios de Portugal” publicada em 1794. Em 1837 passou a ser aceito, também, o “Codex medicamentarius” francês. A primeira farmacopeia brasileira foi publicada somente em 1926 e desde então vem sendo atualizada de tempos em tempos tornando cada vez mais criterioso os testes de qualidade das formulações (ANVISA, 2019b; BRASIL, 1929, 1959, 1976, 1988; MINISTÉRIO DAS SAÚDE, 2010).

Até o início da industrialização, o meio dominante de aquisição de medicamentos pela população brasileira se dava por meio das farmácias de manipulação (TEREZINHA; SZATKOWSKI, 2004). Os medicamentos manipulados são formulações magistrais preparadas a partir de uma prescrição de profissional habilitado para paciente individualizado, ou preparação oficial e, de acordo com a legislação brasileira vigente, devem seguir uma fórmula inscrita no formulário nacional ou internacional reconhecido pela Anvisa (BRASIL, 2007). Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, a produção de medicamentos se tornou cada vez mais desenvolvida e o medicamento tornou-se o insumo essencial para a promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto no nível individual quanto coletivo (BRASIL, 2004).

Com o objetivo de assegurar a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, as indústrias farmacêuticas e farmácias de manipulação devem cumprir regulamentos de boas práticas de fabricação e manipulação definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), regidos pelas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658/2022 e 67/2007, respectivamente (BRASIL, 2007, 2022).

### 1.1. MEDICAMENTOS E O CONTROLE SANITÁRIO

Nos anos de 1970, o Brasil deu início ao processo de regularização e controle sanitário de medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos (BRASIL, 1973). Em 1999, foi definido o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criado a Anvisa (BRASIL, 1999a). Neste mesmo ano, com a aprovação da lei dos genéricos, foram definidos os tipos de medicamentos genéricos, similares e referência (BRASIL, 1999b). Segundo esta lei, os medicamentos genéricos e referência devem ter comprovação da sua segurança, eficácia e equivalência mediante técnicas científicas, enquanto os medicamentos similares apenas deveriam conter o mesmo princípio ativo e concentração (BRASIL, 1999b). Entretanto, em 2015 passaram a ser cobrados testes de equivalência farmacêutica dos similares pela Lei nº 13.235, equiparando os similares e genéricos (BRASIL, 2015).

Segundo Santos *et al.* (2020) estudos realizados com medicamentos similares e genéricos demonstraram a importância dos testes de qualidade para liberação de medicamentos no mercado. Os medicamentos genéricos foram os que mais se adequaram aos padrões de qualidade exigidos. Contudo, o mesmo não ocorreu com os medicamentos similares estudados, quando alguns não cumpriram os critérios de qualidade e eficácia quando comparados com os genéricos ou de referência (SANTOS *et al.*, 2020).

Um estudo realizado por Nascimento e Camargo (2016) comparando o teor de captopril em medicamentos de diferentes categorias regulatórias, revelou que a concentração do princípio ativo variou entre 69% a 79% do valor declarado em similares, contra 87% a 89% em genéricos, 93% a 103% em referência e 80% a 112% em manipulado (NASCIMENTO; CAMARGO, 2016). Outro estudo realizado com comprimidos de dipirona, mostrou um perfil de dissolução dos similares (53% em relação ao valor declarado em rótulo) inferior ao de referência (71,1%), sendo sugerido, então, mudança da formulação (FERMINO; CORIDIOLA; DAVANÇO, 2016).

As farmácias de manipulação vêm se mostrando atrativas quanto a possibilidade de produção de medicamentos com doses personalizadas (AMÉLIA DEFÁVERI *et al.*, 2012; ZARBIELLI *et al.*, 2007). Todavia, não há um processo contínuo de controle de qualidade que garanta a uniformidade das formulações, causando uma lacuna na credibilidade do produto manipulado (FERREIRA, 2005).

Em 2005, foi registrado um caso de intoxicação por digitoxina manipulada que continha 566%, ou seja, 5,66 vezes o valor declarado no rótulo (YANO; MARIANGELA; AURICCHIO, 2005) e em 2008 foi relatado caso de morte por colchicina manipulada que continha 20 vezes mais do que a dose máxima recomendada para o tratamento de gota (YANO *et al.*, 2008). Em 2011, outras 10 (dez) mortes foram confirmadas em Minas Gerais por secnidazol manipulado (SES, 2011). Um levantamento das análises físico-químicas e microbiológicas realizadas por Bonfilio *et al.*, (2013) revelou um alto índice de não conformidade, principalmente em ensaios físico-químicos de hormônios e antibacterianos, demonstrando a importância da discussão deste tema (BONFILIO *et al.*, 2013). Devido a essas ocorrências, as diretrizes de Hipertensão Arterial não recomendam a prescrição de anti-hipertensivos manipulados (BARROSO *et al.*, 2021; PÉRICLES ESTEVES *et al.*, 2006).



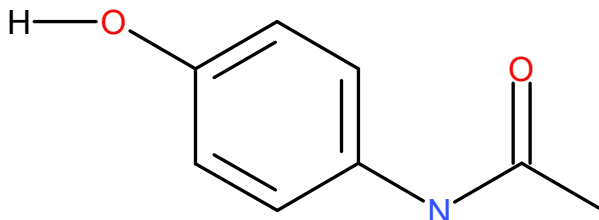
## 1.2. FÁRMACO, EXCIPIENTE E BIODISPONIBILIDADE

Os fármacos são, na maioria das vezes, administrados de forma concomitantes a outras substâncias inativas chamadas de adjuvantes farmacêuticos ou excipientes. A junção do fármaco e excipientes resultam nas diversas formas farmacêuticas, podendo ser simples formulações até sistemas de liberação complexos. Ambos devem ser compatíveis entre si para garantir a estabilidade, eficácia e segurança do medicamento (JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013; YORK, 2016).

A biodisponibilidade é um indicativo da velocidade e extensão de absorção do fármaco pela relação concentração por tempo na circulação sanguínea ou na sua excreção urinária (ANVISA, 2019a) e está diretamente relacionada à formulação de um medicamento, sendo necessário, então, selecionar a forma química com os requisitos de solubilidade, tamanho das partículas, forma física e adjuvantes mais apropriados à via de administração (JONES, 2016). Por exemplo, adjuvantes utilizados para escoamento de pós ou diluentes, mesmo sendo inertes, podem interferir diretamente na liberação do fármaco (JONES, 2016). Um exemplo da necessidade de se conhecer as interações entre os excipientes e os fármacos utilizados em uma formulação foi detectada na Austrália em 1968, quando a troca do sulfato de cálcio por lactose, na formulação de fenitoína, aumentou a biodisponibilidade do princípio ativo por torná-lo facilmente solúvel, causando efeitos de sobredose nos pacientes (JONES, 2016). Desde então, foi demonstrado que outros excipientes utilizados para facilitar a fabricação também têm efeito direto na dissolução e biodisponibilidade de ingredientes ativos (JONES, 2016).

## 1.3. PARACETAMOL

O paracetamol ( $C_8H_9NO_2$ ) é um pó cristalino branco, moderadamente solúvel em água, solúvel em água fervente e facilmente solúvel em álcool etílico (**Figura 1**) (ANVISA, 2019b).



**Figura 1:** Acetaminofenol/Paracetamol - Biovias Draw

Em sua forma comercial, é adquirido facilmente sem prescrição e utilizado como analgésico simples ou combinado e bem tolerado em doses terapêuticas, todavia pode causar lesões hepáticas graves quando em sobredose (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015).

O objetivo deste trabalho é avaliar a qualidade formas farmacêuticas, contendo como princípio ativo o paracetamol, de diferentes origens (indústrias e farmácias de manipulação), comercializados no Distrito Federal, com base nas normativas de órgãos reguladores da área.

## 2 JUSTIFICATIVA

No ano de 2019, a comercialização de medicamentos similares e genéricos somaram cerca de 80% do total de movimentações de medicamentos daquele ano no Brasil (ANVISA, 2020). O setor magistral também representa uma forte parcela da aquisição de medicamento, com cerca de R\$6,96 bilhões de faturamento em 2020 (ANFARMAG, 2020). A aquisição de medicamento de baixa qualidade pode ser um problema de saúde pública, até mesmo em caso de licitações de medicamentos de menor preço para o abastecimento do Sistema Único de Saúde – SUS, onde a qualidade do medicamento tem sido ponto de debate principalmente para os casos onde ocorre a necessidade de uso crônico dos mesmos (BIANCHIN; BLATT; SOARES, 2012; GARCIA;

OSORIO, 1999). O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), entre os anos de 2015 a 2017, registrou 12.711 casos de intoxicação medicamentosa em uso terapêutico no Brasil (SINITOX, 2015, 2016, 2017).

Durante a pandemia de COVID-19, a demanda por medicamentos analgésicos aumentou devido aos sintomas relacionados à doença, tais como dores corporais/musculares, dor de cabeça, febre. Quando comparado com 2019, o mercado global de paracetamol cresceu em uma taxa de cerca de 70% em 2020 e estima-se que vai movimentar cerca de USD 126,2 milhões em 2022 (MARKETWATCH, 2022; TECHNAVIO, 2020)

Devido às grandes movimentações de aquisição de medicamentos e possíveis problemas atrelados a medicações de qualidade duvidosa, o presente estudo se faz necessário como forma de averiguar a confiabilidade das indústrias, bem como das farmácias de manipulação que comercializam paracetamol no Distrito Federal, sendo o principal ponto a avaliação da dosagem do fármaco devido a problemas com ineficácia terapêutica por subdose, assim como intoxicação ou aumento dos efeitos colaterais por sobredose.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1. GERAIS**

Avaliar a qualidade de diferentes amostras do medicamento paracetamol disponíveis no mercado farmacêutico do Distrito Federal.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

- Verificar o registro, bem como sua validade e conformidade com a legislação vigente junto à Anvisa;
- Analisar rótulos e bulas de acordo com as RDC específicas;
- Analisar a qualidade dos produtos que contenham paracetamol em relação aos seguintes parâmetros:
  - Características organolépticas;
  - Identificação;
  - Peso médio;
  - Uniformidade de Dose;
  - Resistência mecânica (dureza e friabilidade);
  - Desintegração;
  - Dissolução;
  - Doseamento;

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Os medicamentos foram adquiridos no mercado farmacêutico do Distrito Federal para análise em triplicata das formas farmacêuticas (comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas manipuladas). Foram adquiridas amostras de 10 (dez) empresas diferentes, sendo 2 (duas) manipuladas, 3 (três) similares, 4 (quatro) genéricos e 1 (um) referência (**Tabela 1**). Todos os medicamentos industrializados foram na forma de comprimidos não revestidos (5 amostras) e revestidos com filme (3 amostras), na dose de 750 mg. As amostras de paracetamol manipuladas apresentam-se em cápsulas na dose de 200 mg, devido a ideia de adquirir medicamentos em doses

personalizadas. O Paracetamol padrão utilizado como referência nas análises foi obtido da Sigma® lote 099K0120 com 99% de pureza.

**Tabela 1:** Informações sobre as amostras obtidas no comércio do Distrito Federal

<b>Amostra</b>	<b>Concentração</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Categoria Regulatória</b>
G.1	750 mg	Comprimido	Genérico
G.2	750 mg	Comprimido	Genérico
G.3	750 mg	Comprimido	Genérico
G.4	750 mg	Comprimido Revestido	Genérico
S.1	750 mg	Comprimido	Similar
S.2	750 mg	Comprimido	Similar
S.3	750 mg	Comprimido Revestido	Similar
R	750 mg	Comprimido Revestido	Referência
M.1	200 mg	Cápsula	Manipulado
M.2	200 mg	Cápsula	Manipulado

#### 4.2. VERIFICAÇÃO DOS REGISTROS

A verificação do registro das amostras foi realizada no mesmo período da compra de cada medicamento, a partir da consulta ao banco de dados da Anvisa (ANVISA, 2022a). Além da vigência dos registros, foi observada a validade das informações do registro e das apresentadas no rótulo das embalagens, conforme a RDC nº 71 de 22 de dezembro de 2009 (BRASIL, 2009):

- Nome da Empresa Detentora do Registro;
- CNPJ;
- Nome Comercial;
- Princípio Ativo;
- Registro;
- Categoria Regulatória (similar, genérico ou referência);
- Vencimento do registro;

- Via de Administração;
- Conservação;
- Restrição de uso;

### 4.3. ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS

#### 4.3.1. Análise de rótulos das amostras industrializadas

As análises das embalagens (primária e secundária), foram realizadas verificando as exigências da RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009 (BRASIL, 2009). Para as embalagens primárias, foi avaliado a presença e conformidade das seguintes informações:

- Nome comercial e a Denominação Comum Brasileira (DCB);
- Denominação genérica;
- Concentração de cada princípio ativo;
- Via de administração;
- Titular do registro;
- Telefone do SAC.

Para as embalagens secundárias, foi avaliado a presença e a conformidade das seguintes informações:

- Nome comercial e DCB;
- Denominação genérica;
- Concentração de cada princípio ativo;
- Via de administração;
- Quantidade total de peso líquido, volume e unidades;
- Forma farmacêutica;

- Restrição de uso por faixa etária em caixa alta;
- Cuidados de conservação;
- Nome, endereço do fabricante e registro da empresa;
- CNPJ do titular do registro;
- “Indústria Brasileira”;
- Nome e nº do CRF do responsável técnico;
- Telefone do SAC;
- Número do registro no MS (Ministério da Saúde);
- “...DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”.
- “Informações ao paciente, indicações...”;
- Lacre ou selo de segurança”;
- Nome comercial em braile;
- Tinta reativa;
- “Medicamento Genérico”;
- Lote, data de fabricação e validade;
- “Siga corretamente o modo de usar...”;
- Indicação;
- Contraindicação;

#### **4.3.2. Análise de rótulo das amostras manipuladas**

A verificação do rótulo do medicamento manipulado foi feita seguindo o item 12 da RDC 67 de 8 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007). Foi avaliada a presença das seguintes informações:

- Nome do prescritor;
- Nome do paciente;

- Número de registro da formulação no Livro de Receituário;
- Data da manipulação;
- Prazo de validade;
- Componentes da formulação com respectivas quantidades;
- Número de unidades;
- Peso ou volume contidos;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- C.N.P.J;
- Endereço completo;
- Nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia.

#### **4.3.3. Análise de bula**

As bulas foram avaliadas seguindo as especificações da RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009 com a verificação dos dados relacionados a identificação do medicamento, informações ao paciente na forma de perguntas e respostas e diretrizes legais (ANVISA, 2009).

#### **4.4. IDENTIFICAÇÃO**

Os testes de identificação foram feitos para todas as amostras, seguindo o preconizado na Farmacopeia Brasileira – 6ª ed.(ANVISA, 2019b, 2019a).

##### **4.4.1. Espectrometria no Infravermelho**



O teste realizado para a identificação foi a verificação e comparação das amostras no espectro de absorção no infravermelho (IR) (ANVISA, 2019b).

Para as amostras na forma farmacêutica comprimido, foi pesado e pulverizado o equivalente 20 comprimidos e, para a forma farmacêutica cápsula, foi retirado o conteúdo interno de 20 unidades. Em seguida, foi pesado e extraído o equivalente a 0,5 g de paracetamol com 20 mL de acetona de ambas as formas farmacêuticas. A solução então foi filtrada e deixado *overnight* em capela de exaustão até evaporação total do solvente. Em seguida, as amostras foram dessecadas a 105 °C em estufa até peso constante. O resíduo foi analisado em espectrômetro de infravermelho modelo Spectrum 100 FT-IR Spectrometer da marca PerkinElmer® , o resultado foi comparado com o Paracetamol padrão preparado nas mesmas condições.

#### 4.5. CARACTERÍSTICAS

##### 4.5.1. Características físicas

A avaliação da descrição dos aspectos físicos das amostras na forma farmacêutica comprimido foi feito seguindo a descrição da bula para cada amostra. Não há descrição geral para cápsulas na farmacopeia e nem bula para as amostras manipuladas.

##### 4.5.2. Determinação de peso

A determinação do peso médio de comprimidos e cápsulas foi realizada em balança analítica (Marca RADWG® AS220/C/2). Para a determinação do peso das cápsulas foram pesadas 20 cápsulas cheias individualmente, posteriormente o conteúdo de cada cápsula foi o removido e pesado novamente. A massa do conteúdo foi determinada pelo resultado da diferença de peso entre a cápsula cheia e vazia. Para comprimidos foram pesadas 20 unidades individualmente.

O peso médio de ambas as formas farmacêuticas foi determinado conforme preconizado na Farmacopeia Brasileira 6ªed., porém, nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (**Tabela 2**) (ANVISA, 2019a).

**Tabela 2:** Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária de acordo com a Farmacopeia Brasileira – 6ª ed.

<b>Formas farmacêuticas em dose unitária</b>	<b>Peso médio</b>	<b>Limites de variação</b>
<b>Comprimidos não-revestidos ou revestidos com filme</b>	250 mg ou mais	± 5,0%
<b>Cápsulas duras e moles</b>	menos que 300 mg 300 mg ou mais	± 10,0% ± 7,5%

#### 4.5.3. Teste de dureza

O teste de dureza foi realizado utilizando um durômetro manual da marca STOKES®. O resultado marcado em quilograma-força (Kgf) pelo aparelho foi convertido para Newton (N) pela fórmula  $N = Kgf \times 9,80665$  (NIST, 2016). Foram utilizados 10 (dez) unidades de comprimido por amostra, considerando a base lateral como ponto diametral (ANVISA, 2019a, 2019b).

#### 4.5.4. Teste de friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado utilizando um friabilômetro (MARCA Nova Ética® modelo 3000). Foram pesados 10 comprimidos antes de introduzi-los no aparelho. Iniciou-se o teste como especificado na Farmacopeia Brasileira 6ª ed., com velocidade de 25 rpm por 4 minutos. Decorrido o prazo, foi removido todo o pó da superfície dos comprimidos e pesados novamente. O resultado foi expresso em perda percentual, sendo aceitável até 1,5% (ANVISA, 2019a).

#### 4.5.5. Teste de desintegração

O teste de desintegração foi realizado utilizando um desintegrador (Nova Ética®) com cestas de 6 (seis) poços e discos móveis para estabilidade do teste. O meio de desintegração utilizado para as 10 amostras foi água destilada a  $37 \pm 0,5$  °C com tempo limite de até 30 minutos para desintegração como especificado em compêndio (ANVISA, 2019a, 2019b).

#### 4.5.6. Uniformidade de doses unitárias

Os cálculos para uniformidade de doses unitárias foram feitos seguindo as fórmulas matemáticas da Farmacopeia Brasileira – 6ª ed. (ANVISA, 2019b, 2019a). Os dados foram obtidos nos testes de determinação de peso e doseamento. Como especificado na monografia oficial, a Uniformidade de dose foi feita pela Variação de Peso como especificado na **Tabela 3** (ANVISA, 2019a).

**Tabela 3:** Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou Variação de Peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

Forma farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e proporção do fármaco	
			$\geq 25$ mg $\geq 25\%$	$< 25$ mg $< 25\%$
Comprimidos	Não-revestidos		VP	
	Revestidos	Filme	VP	UC
		Outros	UC	
Cápsulas	Duras		VP	
	Moles	Suspensões, emulsões ou géis	UC	UC

As quantidades estimadas ( $x_i$ ) em cada unidade de comprimido ou cápsula foram calculadas segundo a equação:

- $x_i = p_i * A/P$

Em que:

- $p_i$  = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;
- $A$  = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;
- $P$  = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

Os dados do peso individual forma utilizado a partir dos teste realizado no tópico 4.6.1, logo, os cálculos foram baseados nos dados das 10 primeiras unidades e então calculado o Valor de Aceitação (VA).

O produto cumpre teste se o VA calculado para as 10 primeiras unidades testadas não for maior que L1. Em caso do VA maior que L1, poderá ser pesado mais 20 unidades e calculado o VA novamente. O produto cumpre teste se o VA final para as 30 unidades não for maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual for menor que  $(1 - L2 * 0,01)M$  ou maior que  $(1 + L2 * 0,001) M$ , onde  $M$  é o valor de referência calculado a partir de T (média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem), L1 e L2 são os valores máximo permitido para o valor de aceitação (ANVISA, 2019a).

#### 4.6. TESTE DE DISSOLUÇÃO

O teste de dissolução foi realizado utilizando um dissolutor da marca Nova Ética® série DTS. Conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed., foi utilizado o método de pás para os comprimidos; e para as amostras manipuladas, foi utilizado cesto, como adaptação do método para cápsulas, ambas ajustadas para rotacionar a velocidade de 50 rpm por 30 minutos, utilizando tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução.

Foi produzido uma solução padrão de Paracetamol na concentração 0,000833% em tampão fosfato pH 5,8. E então medido o valor da absorbância.

O ensaio foi realizado em replicatas de 3 (três) unidades de cada laboratório avaliado. Ao final do tempo estipulado, foi verificado se houve total dissolução das unidades e retirada uma alíquota de 10 mL do líquido do dissolutor. Em seguida, essa alíquota foi filtrada e diluído 1 mL para 100 mL das amostras industrializadas e, para as amostras manipuladas, foi feita uma diluição de 3,752 mL para 100 mL. Por seguinte, foi verificado o valor da absorbância de cada replicata e calculada a percentagem de princípio ativo da seguinte forma:

- $[Alíquota] = (0,00000833 \text{ g/ml} * Abs)/Abs.P$
- $[SolDis] = ([Alíquota]*100)/Vol.Ini.Diluído$
- $m_i = [SolDis]*900\text{mL}$
- $\%Val.Dec = (m_i/m)*100\%$

*[SolDis]*: Concentração da solução em que foi dissolvida a forma farmacêutica - SolDis;  
*Vol.Ini.Diluído*: Volume inicial diluído – alíquota retirada da SolDis;  
*m<sub>i</sub>*: massa do princípio ativo dissolvido na SolDis;  
*m*: massa de princípio ativo declarada em rótulo;  
*%Val.Dec*: Percentagem do valor declarado em rótulo.

#### 4.7. DOSEAMENTO

O ensaio de doseamento foi realizado pelo método de espectrofotometria UV/Vis descrito na Farmacopeia 6<sup>a</sup>ed (ANVISA, 2019b). Primeiro, foi preparada uma solução com Paracetamol padrão a 0,00075% diluído em NaOH 0,01M e aferida a absorbância no Espectrofotômetro (marca SHIMADZU® UV-1800) a 257 nm de comprimento de onda em cubetas de quartzo. A leitura foi feita em triplicatas e considerou-se a média das absorbâncias como referência de cálculo.

Foram pesados 20 comprimidos e pulverizados; no caso das amostras manipuladas, foi retirado o conteúdo de 20 unidades e pesado. Em seguida, foi calculado o peso equivalente de amostra a 0,15 g de princípio ativo pela fórmula:

- $Pe = (\alpha * 0,15)/0,75$  (para os comprimidos)
- $Pe = (\alpha * 0,15)/0,2$  (para as amostras manipuladas)

Sendo  $P_e$  = Peso equivalente;  $\alpha$  = média do peso de 20 comprimidos.

Para cada amostra, foram pesadas 3 (três) alíquotas e transferidas para um béquer ao qual foram adicionados 50 mL de NaOH 0,1M e 100 mL de água desionizada. As soluções então foram agitadas em velocidade constante em agitador magnético por 15 minutos. Em seguida, cada solução foi transferida para 3 balões volumétricos de 200 mL e volume foi completado com água desionizada (solução 1).

O conteúdo foi homogeneizado e filtrado. Com uma pipeta automática, foram transferidos 10 mL da solução filtrada para um balão de 100 mL e completado o volume com água desionizada (solução 2). Em seguida, foram transferidos 10 mL da solução 2 para outro balão volumétrico de 100 mL, foram adicionados 10 mL de NaOH 0,1M e completado o volume com água desionizada (solução 3), chegando à concentração teórica de princípio ativo de 0,00075%.

Cada alíquota foi lida no espectrofotômetro comprimento de onda 257 nm, utilizando cubetas de quartzo e uma solução de NaOH 0,01M como autozero.

Para calcular o valor do princípio ativo pelo resultado da absorbância, foi realizado o seguinte cálculo:

$$[\text{Amostra}] = (\text{Abs.A} * 0,00075\%) / \text{Abs.P}$$

$$[\text{Solução 1}] = [\text{Amostra}] * 10 * 10$$

$$m_1 = ([\text{Solução 1}] / 100) * 200$$

$$\% \text{Val.Dec} = (m_1 / m) * 100\%$$

*Abs.A*: Absorbância da amostra;

*Abs.P*: Absorbância do padrão.

*m<sub>i</sub>*: massa de princípio ativo real

*m*: massa de princípio ativa estimada

*%Val.Dec*: Percentagem do valor declarado.

#### 4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os cálculos e análises estatísticas dos dados foram realizados utilizando o Microsoft Excel® 2010. Os dados e resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, coeficiente de variação e porcentagem.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. VERIFICAÇÃO DO REGISTRO

A verificação da vigência dos registros foi realizada no mesmo período da aquisição de cada amostra de paracetamol via “Consulta de medicamentos regularizados” do portal da Anvisa (ANVISA, 2022a).

Todos os medicamentos consultados apresentam os seus registros dentro de seus prazos de validade (**Tabela 4**). Todas as amostras foram registradas com a concentração de 750 mg e forma farmacêutica comprimidos, sendo 37,5% revestidos (12,5% similar, 12,5% genérico e 12,5% referência).

**Tabela 4:** Vigência dos registros de acordo com portal da Anvisa

Amostra	Concentração	Forma farmacêutica	Situação do registro	Categoria Regulatória
G.1	750 mg	Comprimido	Vigente – Vencimento 05/2029	Genérico
G.2	750 mg	Comprimido	Vigente – Vencimento 11/2028	Genérico
G.3	750 mg	Comprimido	Vigente – Vencimento 09/2030	Genérico
G.4	750 mg	Comprimido revestido	Vigente – Vencimento 07/2027	Genérico
S.1	750 mg	Comprimido	Vigente – Vencimento 07/2025	Similar
S.2	750 mg	Comprimido	Vigente – Vencimento 05/2025	Similar
S.3	750 mg	Comprimido	Vigente – Vencimento 01/2031	Similar
R	750 mg	Comprimido Revestido	Vigente – Vencimento 02/2028	Referência

## 5.2. ANÁLISE DE RÓTULOS E BULAS

### 5.2.1. Análise de rótulos das amostras industrializadas

#### 5.2.1.1 Das disposições gerais para os rótulos de medicamentos

**Tabela 5:** Análise da embalagem secundária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO II Seção I

Das informações para as embalagens secundárias	Seção I							
	G.1	G.2	G.3	G.4	S.1	S.2	S.3	R
Nome comercial do medicamento	NA	NA	NA	NA	P	P	P	P
Denominação genérica utilizando a DCB	P	P	P	P	P	P	P	P
Concentração do princípio ativo	P	P	P	P	P	P	P	P
Via de administração	P	P	P	P	P	P	P	P
Quantidade total de peso líquido	P	P	P	P	P	P	P	P
Quantidade total de acessórios	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Forma farmacêutica	P	P	P	P	P	P	P	P
Restrição de uso por faixa etária	P	P**	I*	P	P	I*	P	P**
Composição qualitativa e quantitativa de cada princípio ativo	P	P	P	P	P	P	P	P
Cuidados de conservação	P	P	P	P	P	P	P	P
Nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil	P	P	P	P	P	P	P	P
Nome e endereço da empresa fabricante	P	P	P	P	P	P	P	P
Nome e endereço da empresa responsável pela embalagem	NA	NA	NA	NA	NA	NA	P	NA
CNPJ do titular do registro	P	P	P	P	P	P	P*	P
"Indústria Brasileira"	P	P	P	P	P	P	P	P
Nome do responsável técnico, número e sigla do CRF	P	P	P	P	P	P	P	P
SAC	P	P	P	P	P	P	P	P
"MS" acompanhado o número do registro no Ministério da Saúde	P	P	P	P	P	P	P	P
"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO ..."	P	P	P	P	P	P	P	P
"Informações ao paciente, indicações, contraindicações ..."	P	P	P	P	P	P	P	P

P: informação presente; A: informação ausente; NA: não se aplica; I: incompleto

\* Registro na Anvisa com restrição de uso adulto e pediátrico acima de 12 anos, enquanto no rótulo está somente uso adulto.



\*\*Registro com ausência de informações na Anvisa, enquanto no rótulo está presente.

**Tabela 6:** Análise da embalagem primária de Paracetamol de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO II Seção II

<b>Seção II</b>								
<b>Das informações para as embalagens primárias</b>	<b>G.1</b>	<b>G.2</b>	<b>G.3</b>	<b>G.4</b>	<b>S.1</b>	<b>S.2</b>	<b>S.3</b>	<b>R</b>
Nome comercial do medicamento	NA	NA	NA	NA	P	P	P	P
Denominação genérica utilizando a DCB	P	P	P	P	P	P	NA	P
Concentração do princípio ativo	P	P	P	P	P	P	P	P
Via de administração	P	P	P	P	P	P	P	P
Nome do titular do registro ou logomarca com o nome da empresa	P	P	P	P	P	P	P	P
SAC	P	P	P	P	P	P	P	P

P: informação presente; NA: não se aplica.

**Tabela 7:** Análise da embalagem secundária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO II Seção V

<b>Seção V</b>								
<b>Das informações e dispositivos de rastreabilidade do medicamento</b>	<b>G.1</b>	<b>G.2</b>	<b>G.3</b>	<b>G.4</b>	<b>S.1</b>	<b>S.2</b>	<b>S.3</b>	<b>R</b>
nº o Lote e data de Validade	P	P	NC	P	NC	NC	P	P
Lacre ou selo de segurança irrecuperável após rompimento	P	P	P	P	P	P	P	P
Mecanismo de identificação e segurança para rastreabilidade do produto	P	P	P	P	P	P	P	P
Tinta reativa	P	P	P	P	P	P	P	P

P: informação presente; NA: não se aplica. NC: não conforme.

**Tabela 8:** Análise da embalagem secundária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO II Seção VI

Seção VI								
<b>Das informações para as pessoas portadoras de deficiência Visual</b>	<b>G.1</b>	<b>G.2</b>	<b>G.3</b>	<b>G.4</b>	<b>S.1</b>	<b>S.2</b>	<b>S.3</b>	<b>R</b>
Nome comercial do medicamento em Braille	NA	NA	NA	NA	P	P	P	P
Denominação genérica de cada princípio ativo pela DCB em Braille	P	P	P	P	NA	NA	NA	NA

P: informação presente; NA: não se aplica.

### 5.2.1.2 Das disposições específicas para rótulos de medicamento

**Tabela 9:** Análise da embalagem secundária e primária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO III Seção II

Seção II								
Dos medicamentos de venda sem exigência de prescrição Médica								
<b>EMBALAGEM SECUNDÁRIA</b>	<b>G.1</b>	<b>G.2</b>	<b>G.3</b>	<b>G.4</b>	<b>S.1</b>	<b>S.2</b>	<b>S.3</b>	<b>R</b>
"Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo..."	P	P	P	P	P	P	P	P
Indicação do medicamento	P	P	P	P	P	P	P	P
Contraindicações de uso do medicamento	P	P	P	P	P	P	P	P

P: informação presente;

**Tabela 10:** Análise da embalagem secundária das amostras de Paracetamol industrializados de acordo com a RDC 71/2009 CAPÍTULO III Seção IX

Seção IX								
<b>Dos medicamentos genéricos</b>	<b>G.1</b>	<b>G.2</b>	<b>G.3</b>	<b>G.4</b>	<b>S.1</b>	<b>S.2</b>	<b>S.3</b>	<b>R</b>
Denominação genérica utilizando a DCB	P	P	P	P	NA	NA	NA	NA
"Medicamento genérico Lei Nº 9.787, de 1999	P	P	P	P	NA	NA	NA	NA
Rótulo de identificação Genérico	P	P	P	P	NA	NA	NA	NA

P: informação presente; NA: não se aplica.

Em relação às embalagens secundárias, foi observado que todas as embalagens apresentaram as informações exigidas pela RDC 71/09 (**Tabela 5, 7-10**) (BRASIL, 2009). Contudo, 37,5% (G.3, S1 e S.2) das amostras continham as grafias de informações de lote, fabricação e validade na forma de relevo negativo e sem contraste e, por isso, não conforme com a legislação (**Tabela 7**).

Apesar de terem a mesma quantidade de paracetamol e indicadas para administração via oral e mesma finalidade terapêutica, 25% (G.3 e S.2) das amostras são indicadas apenas para uso adulto; contudo, não conferem com a informação registrada na Anvisa e informadas na bula com a restrição da faixa etária para adultos e crianças acima de 12 anos.

A fiscalização dos rótulos conforme a RDC 71/09 compete às autoridades sanitárias, municipais e federal, assim como por parte dos próprios farmacêuticos (BRASIL, 2009). A falta de informação, divergências e grafia de forma não clara podem levar ao uso inadequado do medicamento, bem como a sua utilização após o prazo de validade gerando riscos aos pacientes. Porém, não foi encontrado na bibliografia informações que confirmem esta afirmação. Visto que são medicamentos isentos de prescrição (MIP), as informações contidas em rótulos é um importante meio de comunicação com o paciente para o uso adequado do medicamento.

Por outro lado, todas as embalagens primárias avaliadas estavam em conformidade com as exigências requeridas pela RDC 71/09 (**Tabela 6**) (BRASIL, 2009).

As informações contidas nos rótulos devem contemplar em conformidade com as aprovadas no registro, logo, constatando divergências, pode-se caber o descumprimento da RDC 71/09 e constituir infração sanitária da Lei 6.437, de 20 de agosto de 1977, com penalidades cabíveis de advertência, multa, apreensão de produto até cancelamento de autorização para funcionamento da empresa até que sanado o problema (BRASIL, 1977, 2009).

### **5.2.2. Análise de rótulo das amostras manipuladas**

A análise do rótulo das amostras manipuladas de paracetamol, foi realizada com base nas informações exigidas pelo item 12 da RDC 67/2007 que trata sobre rótulos e embalagens (BRASIL, 2007).

Ambas as amostras não continham a composição dos excipientes (**Tabela 11**); logo, tal omissão pode acarretar risco de ingestão de alergênicos e causar reações de hipersensibilidade a componentes inativos da formulação como cloreto de benzalcônio, propilenoglicol, lactose e sorbitol e serem atribuídas erroneamente ao princípio ativo (PEREIRA *et al.*, 2006; SENA *et al.*, 2014).

**Tabela 11:** Análise de rótulo das amostras manipuladas seguindo o item 12 da RDC 67/2007

<b>Informações exigidas</b>	<b>M.1</b>	<b>M.2</b>
Nome do prescritor	P	P
Nome do paciente	P	P
Nº de registro da formulação no Livro de Receituário	P	P
Data da manipulação	P	P
Prazo de validade	P	P
Componentes da formulação com respectivas quantidades	I*	I*
Número de unidades	P	P
Peso ou volume contidos	P	P
Posologia	P	P
Identificação da farmácia	P	P
CNPJ	P	P
Endereço completo	P	P
Nome do farmacêutico RT e CRF	P	P

P: informação presente; I: informação incompleto

\*Consta apenas a presença do paracetamol, não informando sobre os excipientes.

### 5.2.3. Análise de bula

Todas as bulas analisadas conferiram com os itens exigidos pela RDC 47/09 Seção II ANEXO I (**Tabela 12**) (ANVISA, 2009). Todavia, 25% das amostras apresentaram informações na bula que não foram apresentadas na caixa, como a restrição da faixa etária para uso pediátrico acima de 12 anos. Das 8 amostras, 12,5% (similares) das amostras não informavam sobre partir ou mastigar a forma farmacêutica apresentada, contudo na informação sobre aspecto físico do

comprimido, era informado sobre a presença de sulco podendo, então, ser enquadrada na recomendação da sua partição ao meio (MARRIOTT; NATION; PRACTICE, 2002). A ausência, neste caso, de informação exigida na bula pode ser justificada por meio de parecer técnico (ANVISA, 2009).

Em relação à forma da bula, 87,5% das amostras estavam em conformidade com a RDC vigente. Porém a forma da bula de 12,5% (genéricos) das amostras analisadas não seguiam os requisitos mínimos exigidos pela RDC 47/09, apresentando o tamanho da fonte menor que o mínimo especificado, podendo causar dificuldade na leitura principalmente por parte de pacientes com limitação visual, neste caso a bula deveria seguir a última bula do medicamento referência (ANVISA, 2009).

Tabela 12: Análise de bulas de acordo com a RDC 47/2009

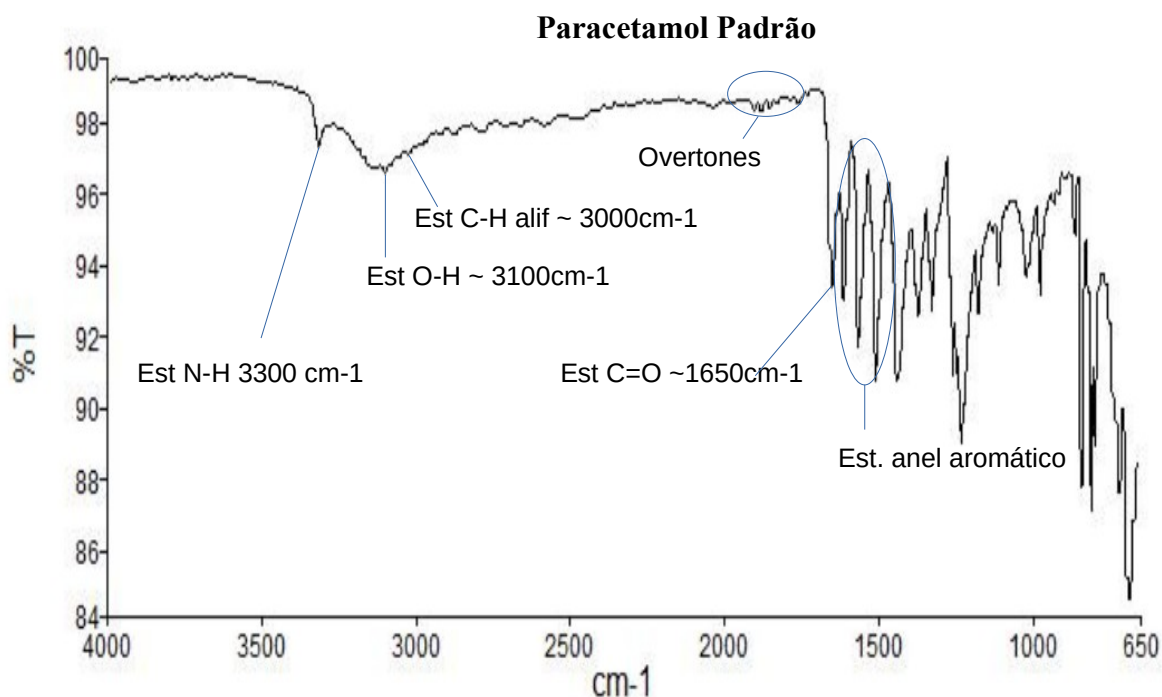
Informações exigidas	Amostras							
	G.1	G.2	G.3	G.4	S.1	S.2	S.3	R
<b>Identificação do medicamento</b>								
Nome comercial do medicamento	NA	NA	NA	NA	P	P	P	P
Denominação genérica - DCB	P	P	P	P	P	P	P	P
“Medicamento Genérico, Lei...”	P	P	P	P	NA	NA	NA	NA
<b>Apresentações</b>								
Forma Farmacêutica	P	P	P	P	P	P	P	P
Concentração do PA	P	P	P	P	P	P	P	P
Quantidade total de peso ou unidades	P	P	P	P	P	P	P	P
Via de administração	P	P	P	P	P	P	P	P
Restrição de uso por faixa etária	P	P	P	P	P	P	P	P
<b>Composição</b>								
Composição conforme a DCB e quantidade	P	P	P	P	P	P	P	P
Composição qualitativa de excipientes seguindo a DCB	P	P	P	P	P	P	P	P
<b>Informações ao paciente</b>								
Para que este medicamento é indicado?	P	P	P	P	P	P	P	P
Como este medicamento funciona?	P	P	P	P	P	P	P	P
Quando não devo usar este medicamento?	P	P	P	P	P	P	P	P
O que devo saber antes de usar este medicamento?	P	P	P	P	P	P	P	P
Onde, como e por quanto tempo posso..?	P	P	P	P	P	P	P	P
Como devo usar este medicamento?	P	P	P	P	P	P	P	P
O que devo fazer [...] usar este medicamento?	P	P	P	P	P	P	P	P
Quais os males que este medicamento pode me causar?	P	P	P	P	P	P	P	P
O que devo fazer se alguém usar uma quantidade...?	P	P	P	P	P	P	P	P
<b>Dizeres legais</b>								
“Siga corretamente o modo de usar...”	P	P	P	P	P	P	P	P
MS e n° do registro com 9 dígitos	P	P	P	P	P	P	P	P
Nome e n° do registro do CRF do técnico responsável	P	P	P	P	P	P	P	P
Razão social e endereço da empresa titular do registro	P	P	P	P	P	P	P	P
CNPJ do titular do registro	P	P	P	P	P	P	P	P
Telefone do SAC ou CAC	P	P	P	P	P	P	P	P
“Esta bula foi aprovada /atualizada pela Anvisa em ...”	P	P	P	P	P	P	P	P
Símbolo de reciclagem de papel	P	P	P	P	P	P	P	P

P: informação presente; NA: não se aplica.

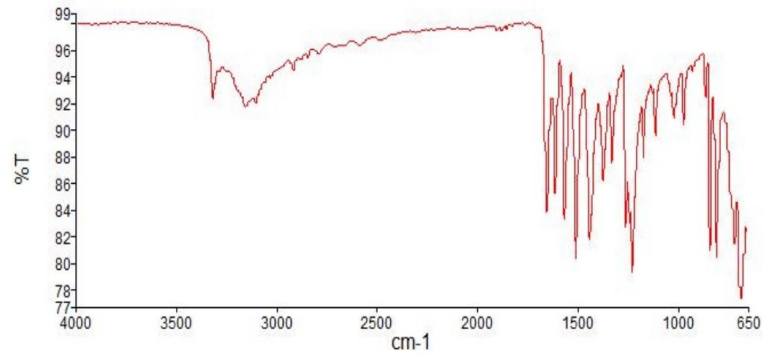
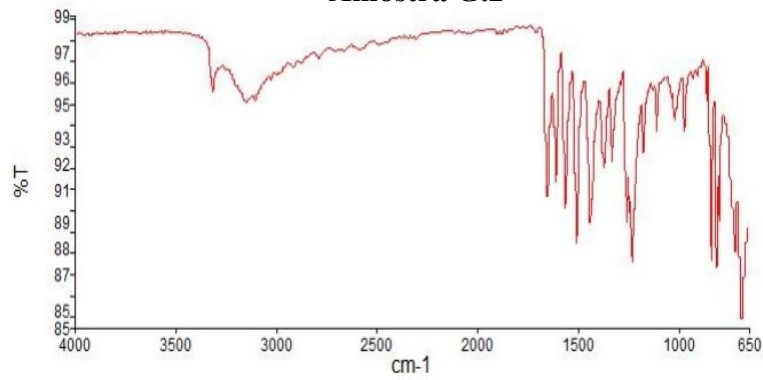
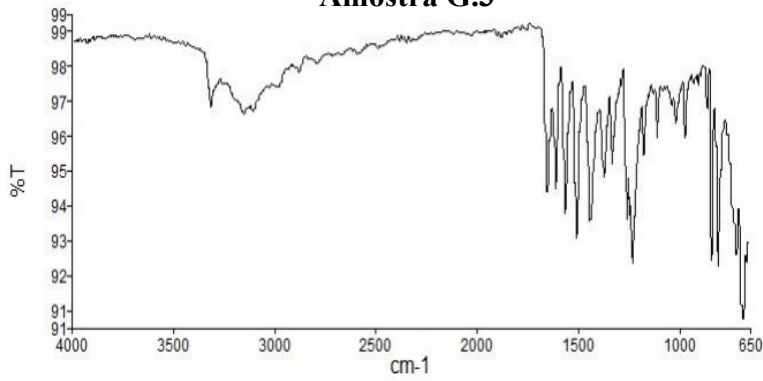
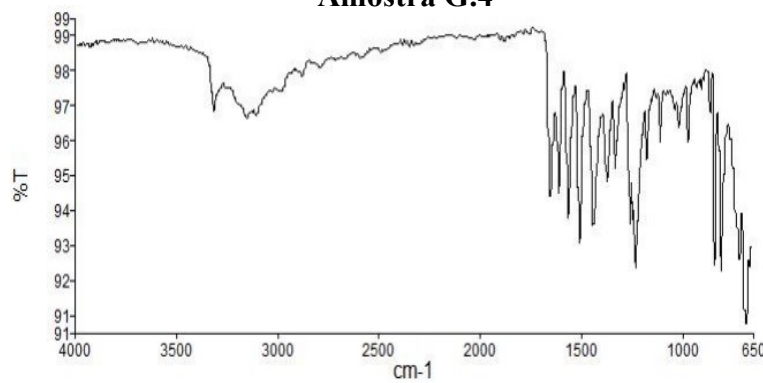
### 5.3. IDENTIFICAÇÃO

A análise espectroscópica é baseada na absorção de energia eletromagnética diretamente relacionada com sua concentração e estrutura química (ANVISA, 2019a). A identificação de moléculas pelo infravermelho (IR) é feita comparando as informações espectrais obtidas pela transmitância das amostras com uma amostra referência (ANVISA, 2019a).

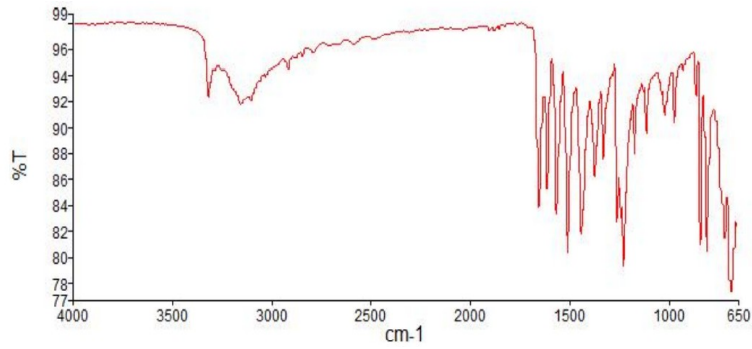
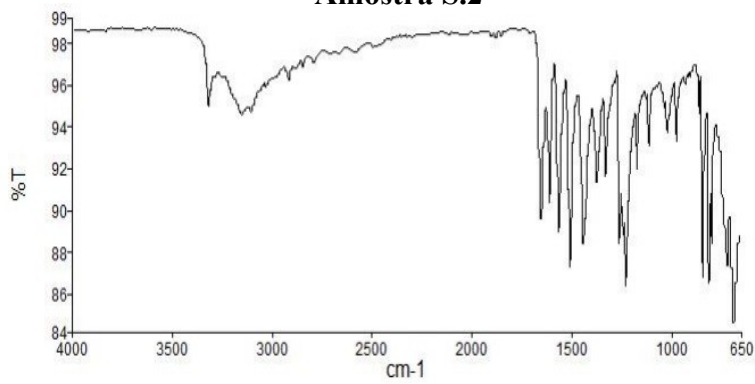
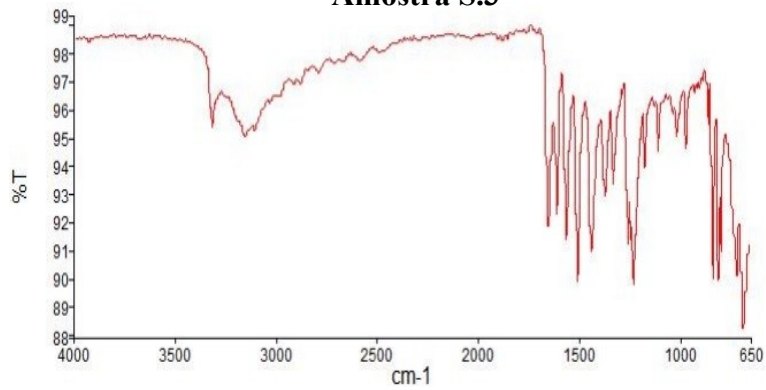
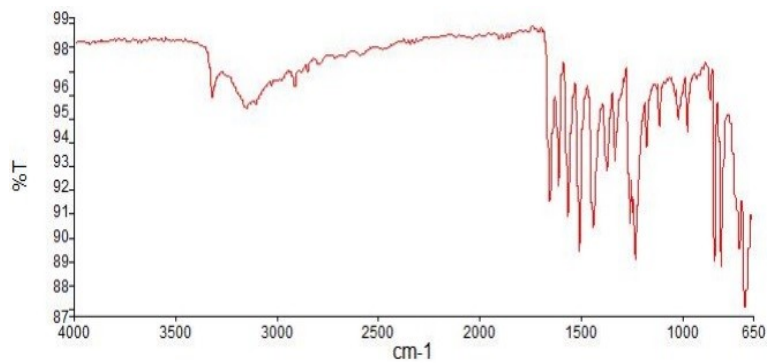
Na análise por IR, todas as amostras e o padrão apresentaram o máximo de absorção em  $3300\text{ cm}^{-1}$  (Estiramento N-H);  $3100\text{ cm}^{-1}$  (Estiramento O-H fenólico ou livre);  $3000\text{ cm}^{-1}$  (Estiramento C-H alifático);  $1650\text{ cm}^{-1}$  (Estiramento C=O);  $1500\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  (Estiramento anel aromático) no espectro, confirmando a presença do princípio ativo na formulação (**Figura 2 – 12**) (PAVIA *et al.*, 2016).

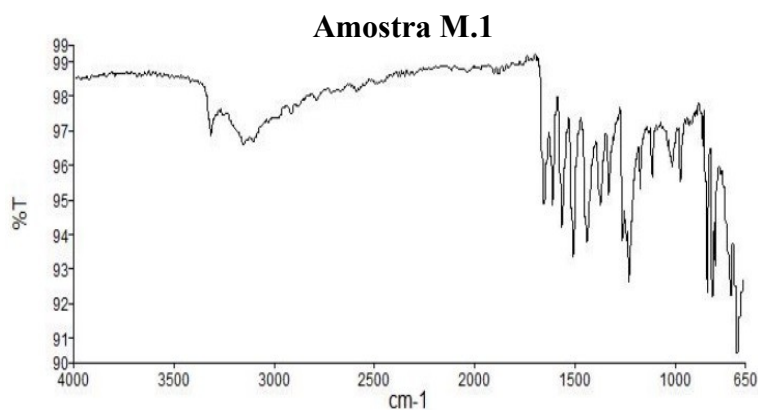


**Figura 2:** Espectro no infravermelho amostra Paracetamol Padrão

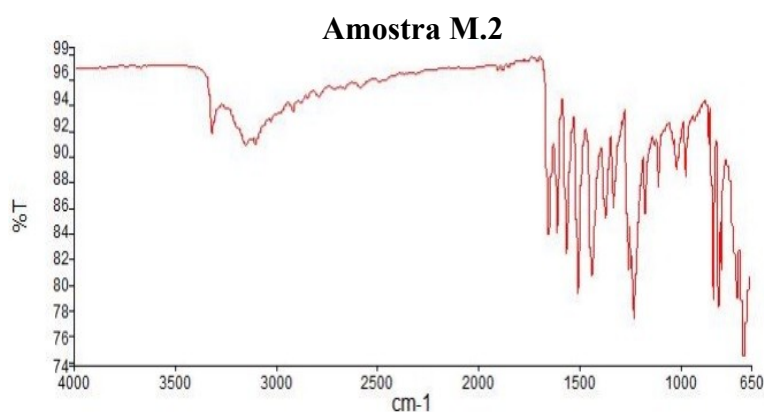
**Amostra G.1****Figura 3: Espectro no infravermelho G.1****Amostra G.2****Figura 4: Espectro no infravermelho G.2****Amostra G.3****Figura 5: Espectro no infravermelho G.3****Amostra G.4****Figura 6: Espectro no infravermelho G.4**



**Amostra S.1****Figura 7:** Espectro no infravermelho S.1**Amostra S.2****Figura 8:** Espectro no infravermelho S.2**Amostra S.3****Figura 9:** Espectro no infravermelho S.3**Amostra R****Figura 10:** Espectro no infravermelho R



**Figura 11:** Espectro no infravermelho M.1



**Figura 12:** Espectro no infravermelho M.2

A Farmacopeia Brasileira 6<sup>a</sup> ed., padroniza três ensaios para a identificação do paracetamol, além da comparação dos espectros por infravermelho: reação de precipitação com ácido clorídrico; colorimetria com dicromato de potássio; teste de temperatura de fusão (ANVISA, 2019b). Contudo, somente foi realizada a identificação por IR por ser um ensaio rápido e considerado pelo compêndio oficial como método conclusivo (ANVISA, 2019a).

## 5.4. CARACTERÍSTICAS

### 5.4.1. Características organolépticas e de dimensões físicas

Todas as amostras apresentaram as características como indicadas na bula, sem alteração do formato, cor ou presença de quaisquer contaminantes visíveis (**Figura 13**).



**Figura 13:** Aspecto visual das amostras industrializadas. Sendo as amostras G.1, G.2, G.3, S.1 e S.2 comprimidos não revestidos e as amostras G.4, S.3 e R revestidos com filme.

#### 5.4.2. Determinação do peso médio

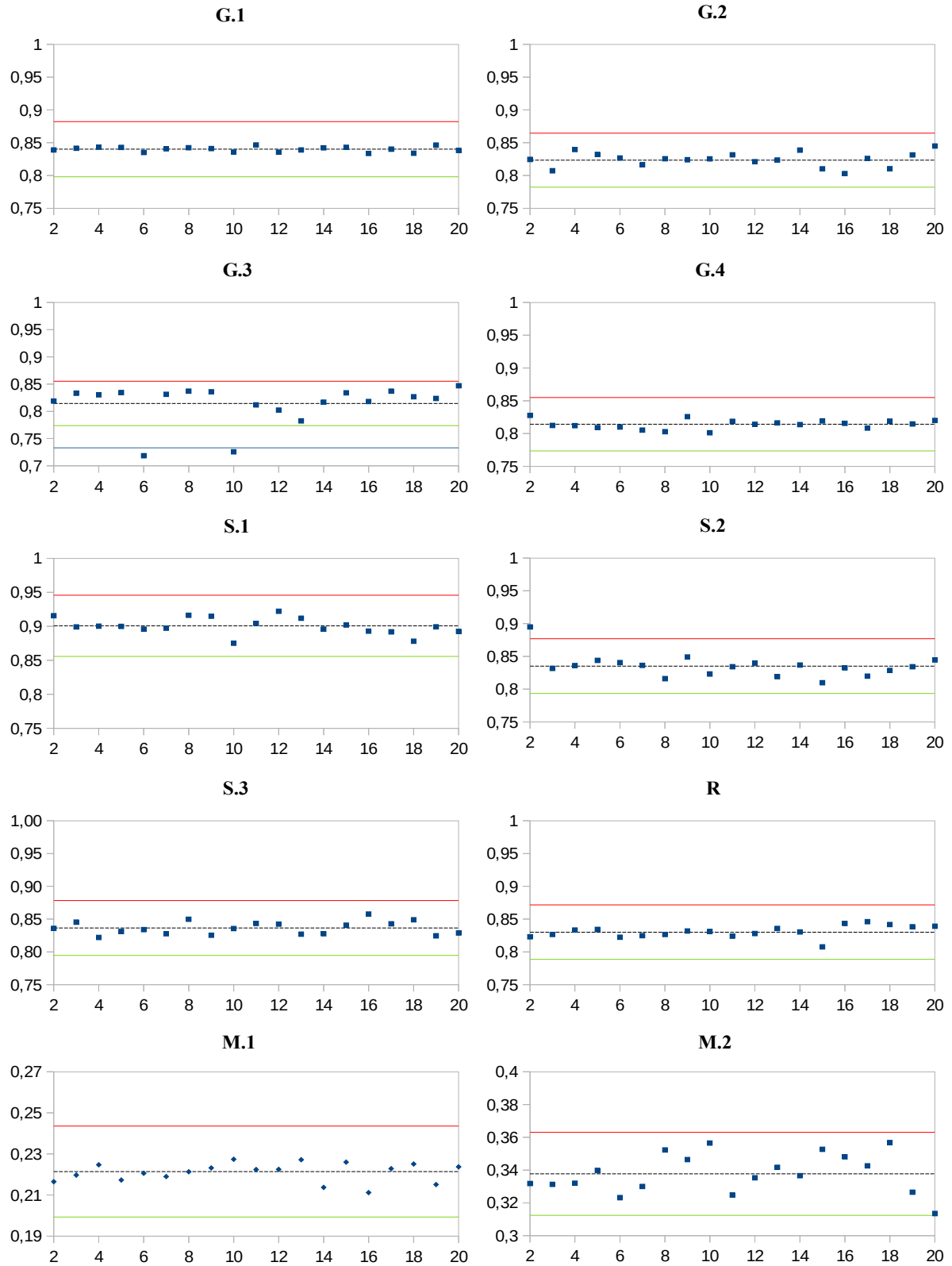
A **Tabela 13** apresenta o peso médio das amostras, a variação aceitável e as variações máximas. Do total, apenas 10% das amostras foram não cumpriram teste. A amostra G.3 na avaliação da determinação de peso (n=20), teve 10% das unidades testadas estando acima do dobro da variação de 5% (**Figura 14**). As demais amostras cumpriram teste.

**Tabela 13:** Peso médio avaliado conforme a Farmacopeia Brasileira - 6ª ed.

Amostra	Peso Médio (g)	Des. Padrão	CV	Varição Aceitável
G.1	0,8401	0,0038	0,45	± 5%
G.2	0,8234	0,0116	1,41	± 5%
G.3	0,8145	0,0347	4,26	± 5%
G.4	0,8142	0,0068	0,85	± 5%
S.1	0,9017	0,0108	1,21	± 5%
S.2	0,8321	0,0104	1,25	± 5%
S.3	0,8365	0,0098	1,17	± 5%
R	0,8301	0,0096	1,16	± 5%
M.1	0,2214	0,0048	2,17	± 10%
M.2	0,3377	0,0119	3,52	± 7,5%

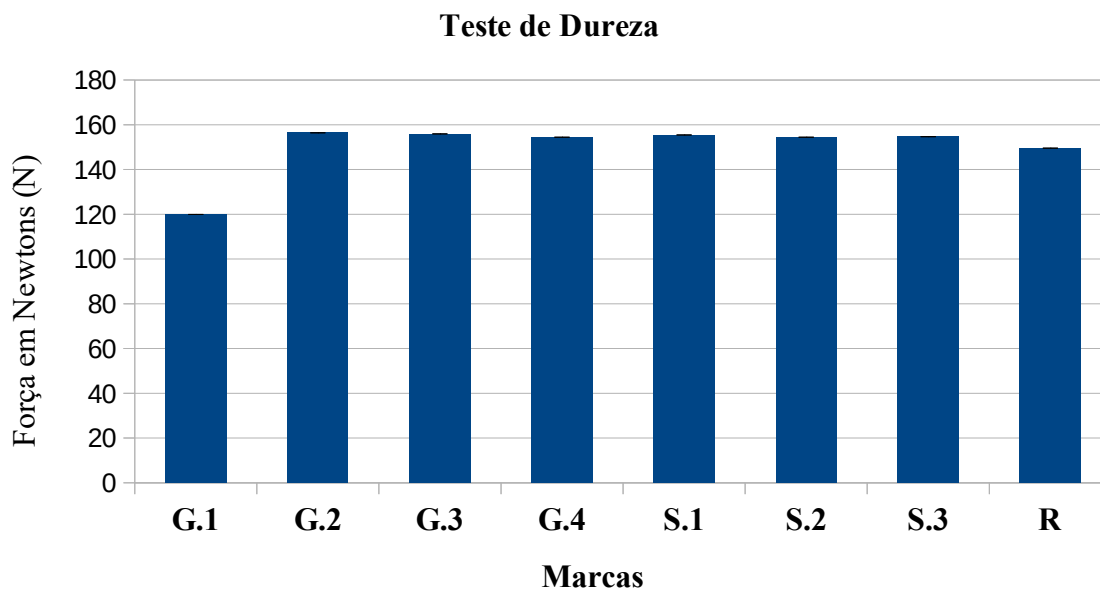
A alta variação no peso médio implica uma possível variação na concentração do princípio ativo, podendo levar a um aumento de efeitos adversos relacionados ao medicamento ou até mesmo toxicidade causado por sobredose ou efeito sub-terapêutico por sub-dose (MOISÉS, 2006; PEIXOTO *et al.*, 2005).

**Figura 14:** Gráficos de determinação de peso das amostras analisadas, com determinação do limite de variação ( $\pm 5\%$  das amostras industrializadas – G.1 - R;  $\pm 10\%$  para as amostras manipuladas M.1 e  $\pm 7,5\%$  para M.2) superior (linha vermelha), inferior (linha verde), média (preto tracejado) e o dobro do limite de variação (linha azul). Eixo x: unidades testadas; Eixo y: peso (g).



### 5.4.3. Determinação da dureza

Na avaliação da dureza de comprimidos, as variações encontradas dentre as unidades de cada amostra oscilaram de 0,0% a 0,81%. A amostra G.1 apresentou uma média de resistência menor que as demais, contudo, os resultados para esta amostra se mantiveram uniformes com variação menor que 1% da média. Os dados desse teste são apenas informativos perante a farmacopeia brasileira, mas seus valores demonstram a capacidade de suportar os variados tipos de estresse durante o manuseio e transporte dos comprimidos em suas embalagens (ANVISA, 2019a; PRESS, 2019). De acordo com Birhanu *et al.*, (2014) a diferença dos resultados pode ser devida à velocidade da máquina, o tamanho das partículas e a quantidade de lubrificantes utilizadas na fabricação do comprimido. A **Figura 15** representa graficamente os resultados obtidos durante os testes.



**Figura 15:** Gráfico em barras do teste de dureza em Newtons (N)

### 5.4.4. Determinação da friabilidade

O teste de friabilidade possibilita mensurar a predisposição a perda de componentes, bem como a resistência à abrasão, fricção ou choque mecânico dos comprimidos (ANVISA, 2019b; SINKA; CUNNINGHAM; ZAVALIANGOS, 2004). A Farmacopeia Brasileira – 6ª Ed., preconiza o teste de friabilidade somente para comprimidos não revestido (G.4, S.3, R – comprimidos revestidos; M.1 e M.2 – cápsulas) e com aceitabilidade de perda de até 1,5% do peso total (ANVISA, 2019a). Todas as amostras testadas passaram no teste com perdas de até 0,5862% (**Tabela 14**). Todavia, a amostra S.1 apresentou lascas após o procedimento (**Figura 16**), pela impossibilidade de reteste por falta de amostras, o resultado para essa amostra foi inconclusivo.

**Tabela 14:** Dados do teste de friabilidade das amostras com forma farmacêutica comprimido

<b>TESTE DE FRIABILIDADE</b>				
<b>amostras</b>	<b>Pi (g)</b>	<b>Pf (g)</b>	<b>Perda (g)</b>	<b>%</b>
<b>G.1</b>	8,4000	8,3730	0,0270	0,3214
<b>G.2</b>	8,2348	8,2032	0,0316	0,3837
<b>G.3</b>	8,2386	8,2181	0,0205	0,2488
<b>S.1</b>	9,0066	8,9538	0,0528	0,5862
<b>S.2</b>	8,2727	8,2531	0,0196	0,2369

Pi: peso inicial; Pf: peso final; %: perda percentual



**Figura 16:** Lascas presentes nos comprimidos após teste de friabilidade da amostra S.1.

#### 5.4.5. Teste de desintegração

Segundo a Farmacopeia Brasileira – 6ªEd., a desintegração é definida como estado em que não há resíduos solúveis das formas farmacêuticas testadas, possibilitando verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram em tempo limite(ANVISA, 2019a, 2019b). Todas as amostras cumpriram teste com total desintegração em 30 minutos, sendo que 100% das amostras desintegraram em menos de 10 minutos (**Tabela 15**).

**Tabela 15:** Tempo aproximado (minutos) de desintegração das formas farmacêuticas avaliadas

DESINTEGRAÇÃO	
Amostra	Tempo aproximado (minutos)
G.1	2
G.2	1
G.3	3
G.4**	8
S.1	2
S.2	2
S.3*	8
R*	6
M.1	7
M.2	7

\* Comprimidos revestidos

\*\* Comprimidos revestidos e liberação imediata

A diferença desses resultados entre as amostras industrializadas (G.1-R) se deve, possivelmente a fatores como: força de compressão, tamanho e excipientes (**Tabela 176** (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2009; MOLAVI; HAMISHEHKAR; NOKHODCHI, 2020; RIIPPI *et al.*, 1998). A partir dos dados obtidos, foi possível observar que comprimidos revestidos tiveram um tempo de desintegração maior em comparação aos não revestidos. A única amostra testada com liberação imediata (G.4), foi o que teve maior tempo de desintegração. Contudo, seria necessário um estudo do perfil de dissolução para determinar a velocidade de liberação do fármaco.



**Tabela 16:** Excipientes presentes nas formas farmacêuticas utilizadas e suas funções farmacotécnicas

Excipientes informados em bula		
Amostra	Excipientes	Função
G.1	Povidona	Desintegrante; intensificador de dissolução; agente de suspensão; aglutinante
	Amido	Espessante, diluente
	Amidoglicolato de sódio	Desintegrante
	Amido pré-gelatinizado	Diluente, desintegrante e aglutinante
	Ácido esteárico	Agente emulsificante; agente solubilizante; lubrificante.
	Etilparabeno	Conservante antimicrobiano
	Propilparabeno	Conservante antimicrobiano
G.2	Povidona	Desintegrante; intensificador de dissolução; agente de suspensão;
	Amido	Espessante, diluente
	Amidoglicolato de sódio	Desintegrante
	Amido pré-gelatinizado	Diluente, desintegrante e aglutinante
	Etilparabeno	Conservante antimicrobiano
	Propilparabeno	Conservante antimicrobiano
G.3	Ácido esteárico	Agente emulsificante; agente solubilizante; lubrificante.
	Estearato de magnésio	Lubrificante
	Dióxido de silício	
G.4	Povidona	Desintegrante; intensificador de dissolução; agente de suspensão;
	Lactose monoidratada	aglutinante de comprimidos; diluente; preenchedor de volume
	Celulose microcristalina	Adsorvente; agente de suspensão; diluente de comprimidos e cápsulas; desintegrante do comprimido.
	Croscarmelose sódica	Desintegrante
	Estearato de magnésio	Lubrificante
	Macrogol	Intensificador de dissolução; tensoativo não iônico; agente solubilizante; agente estabilizador
	Copolímero de álcool polivinílico	

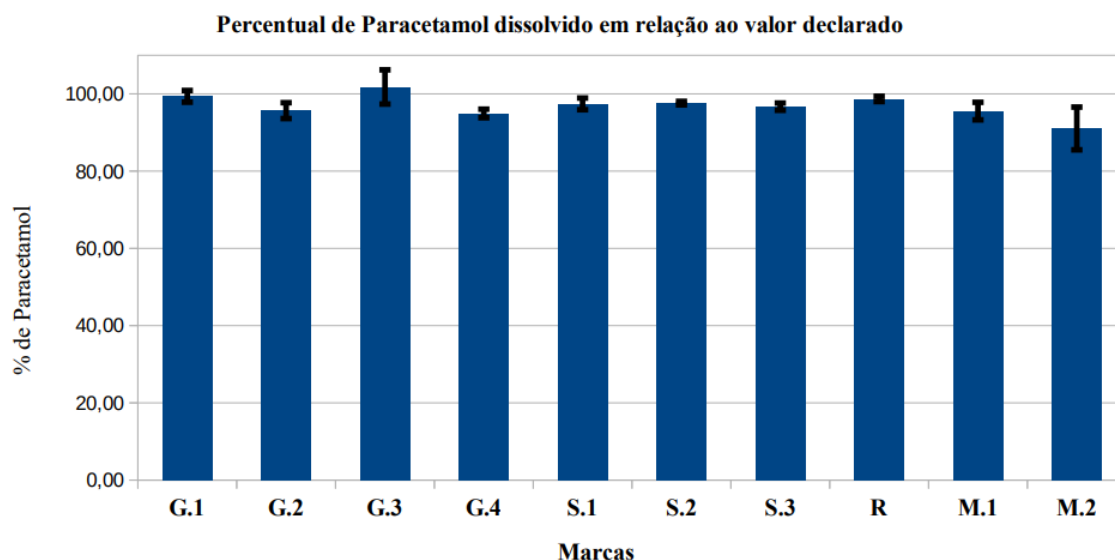
<b>S.1</b>	Celulose microcristalina	Adsorvente; agente de suspensão; diluente de comprimidos e cápsulas; desintegrante do comprimido.
	Povidona	Desintegrante; intensificador de dissolução; agente de suspensão;
	Amido	Espessante, diluente
	Amidoglicolato de sódio	Desintegrante
	Ácido esteárico	Agente emulsificante; agente solubilizante; lubrificante.
	Propilparabeno	Conservante antimicrobiano
	Etilparabeno	Conservante antimicrobiano
<b>S.2</b>	Estearato de magnésio	Lubrificante
	Dióxido de silício	
<b>S.3</b>	Povidona	Desintegrante; intensificador de dissolução; agente de suspensão;
	Amidoglicolato de sódio	Desintegrante
	Amido pré-gelatinizado	Diluente, desintegrante e aglutinante
	Ácido esteárico	Agente emulsificante; agente solubilizante; lubrificante.
	Estearato de magnésio	Lubrificante
	Álcool polivinílico	agente de revestimento; lubrificante; agente estabilizador; agente de aumento de viscosidade
	Dióxido de titânio	Agente de revestimento; opacificante; pigmento
<b>R</b>	Macrogol	Intensificador de dissolução; tensoativo não iônico; agente solubilizante; agente estabilizador
	Talco	Agente antiaglomerante; deslizante; diluente; lubrificante.
	Ácido esteárico	Agente emulsificante; agente solubilizante; lubrificante.
	Água purificada	Solvente
	Amido	Espessante, diluente
<b>M.1</b>	Hipromelose	agente de revestimento; agente de liberação controlada;
	Macrogol	agente de dispersão; intensificador de dissolução;
	Povidona	Desintegrante; intensificador de dissolução; agente de suspensão;
	Não Informado	
<b>M.2</b>	Não Informado	

*Bula; Handbook of Pharmaceutical Excipients 6<sup>a</sup> ed.(RAYMOND C ROWE; PAUL J SHESKEY; QUINN, 2009)*

#### 5.4.6. Teste de dissolução

O teste de dissolução permite quantificar o princípio ativo quando o comprimido/cápsula é submetido à dissolução sob ação de aparato específico, sendo um método fundamental na indústria farmacêutica, assim como essencial no desenvolvimento de medicamentos (ANVISA, 2019a, 2019b; MOLAVI; HAMISHEHKAR; NOKHODCHI, 2020; SIMIONATO *et al.*, 2018). No caso dos comprimidos, foi utilizado o método de pás e as capsulas manipuladas foi realizado em cestas, ambos em solução tampão fosfato pH 5.8.

O valor da absorbância do padrão a 0,000833% em 243 nm foi de 0,549. Todas as amostras se dissolveram em tempo menor que 30 minutos e resultado da concentração de princípio ativo em relação ao valor declarado foi acima de 80% (**Figura 17**), portanto, 100% cumpriram teste (ANVISA, 2019a). Os valores das absorbâncias, bem como do percentual dissolvido estão na **Tabela 17** e das absorbâncias do Paracetamol padrão utilizado estão na **Tabela 18**.



**Figura 17:** Quantidade de paracetamol dissolvido nas cubas em relação ao valor declarado em rótulo

**Tabela 17:** Resultado das absorvâncias do teste de dissolução para cada amostra

TESTE DE DISSOLUÇÃO										
Amostra	G.1	G.2	G.3	G.4	S.1	S.2	S.3	R	M.1	M.2
Abs 1	0,548	0,519	0,537	0,517	0,528	0,538	0,525	0,54	0,539	0,535
Abs 2	0,552	0,538	0,554	0,518	0,532	0,536	0,535	0,546	0,519	0,485
Abs 3	0,536	0,518	0,585	0,528	0,544	0,533	0,532	0,539	0,516	0,48
%Val.dec1	99,84%	94,56%	97,83%	94,19%	96,19%	98,02%	95,65%	98,38%	98,15%	97,42%
%Val.dec2	100,57%	98,02%	100,93%	94,37%	96,92%	97,65%	97,47%	99,47%	94,50%	88,31%
%Val.dec3	97,65%	94,37%	106,58%	96,19%	99,11%	97,11%	96,92%	98,20%	93,96%	87,40%
%méd	99,35%	95,65%	101,78%	94,92%	97,41%	97,59%	96,68%	98,68%	95,54%	91,05%
Desv.P	0,01517	0,02053	0,04434	0,01108	0,01517	0,00458	0,00934	0,00689	0,02276	0,05538
CV	1,53%	2,15%	4,36%	1,17%	1,56%	0,47%	0,97%	0,70%	2,38%	6,08%

Abs: absorvância; ; %Val.dec i: percentual do valor declarado cuba i; DesvP: Desvio padrão; CV: Coeficiente de variação.

**Tabela 18:** Média das absorvâncias da amostra de Paracetamol padrão

Padrão			
Concentração %	Abs	Desvio Padrão	CV %
0,000833	0,549	0,00153	0,28

Abs: Absorvância média

#### 5.4.7. Doseamento

Segundo a farmacopeia, a análise dos resultados tem que ser realizada comparando as absorvâncias (Abs) das amostras testadas com o resultado da absorvância do padrão a 0,00075% em 257 nm, uma vez que os métodos analíticos não são absolutos (ANVISA, 2019b; SKOOG *et al.*, 2015). O resultado do padrão para 0,00075% na região do ultravioleta a 257 nm foi Abs = 0,538 (Tabela 19).

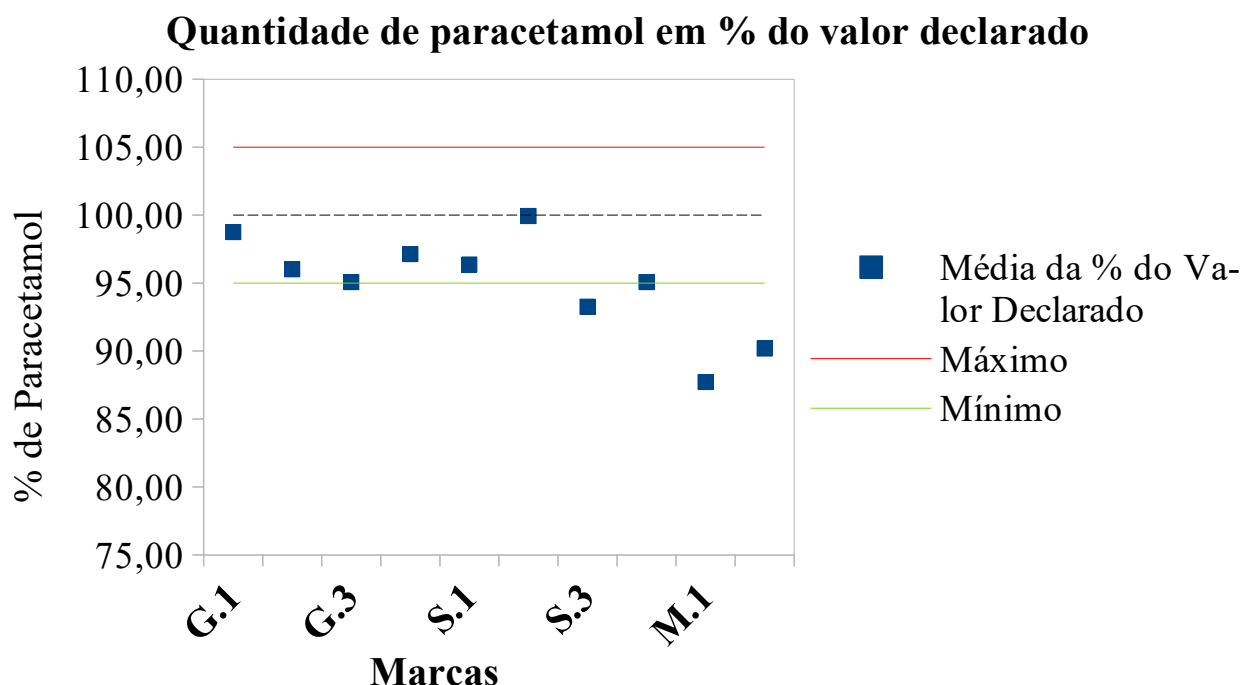
**Tabela 19:** Resultado da análise da solução padrão em espectrofotômetro e concentração expressa em percentagem (%)

Padrão			
Concentração %	Abs	Desvio Padrão	CV%
0,00075	0,538	0,00082	0,0015

Abs: Absorvância média

A massa de cada alíquota e os valores das absorvâncias obtidos são mostrados nas **Tabelas 20 e 21**, respectivamente. Os valores do princípio ativo, determinados pelo ensaio, são mostrados na **Tabela 22**.

Seguindo a comparação direta como específica a farmacopeia, 30% das amostras (S.3, M.1 e M.2) não cumpriram o teste (**Figura 18**); destas, 33% eram Similares com 93,26% do valor declarado em rótulo e 67% Manipuladas, com teores de 87,72% e 90,19% do valor declarado em rótulo.



**Figura 18:** Doseamento do paracetamol por amostra e percentual do valor declarado (750 mg das amostras G.1 a R, 200 mg das amostras M.1 e M.2)

Para as farmácias de manipulação é facultativa a realização da quantificação do princípio ativo do produto acabado, contudo, fica obrigada a determinação do peso médio como forma de “garantir” o conteúdo do fármaco na forma farmacêutica (BRASIL, 2007). Tal prática, logo, não se demonstra muito confiável podendo levar a erros de dose, no caso, subterapêutica.

A quantidade de amostras oriundas de farmácias de manipulação avaliadas foi muito pequena para permitir discutir sobre a qualidade do produto manipulado em mais de 8.500 farmácias magistrais registradas junto ao CFF até o ano de 2020 (CFF, 2021). Contudo, estudos

prévios já demonstraram problemas com a qualidade de medicamentos magistrais como não conformidades físico-químicas e microbiológicas em hormônios e antibacterianos, mortes por intoxicação com secnidazol, colchicina e digitoxina (BONFILIO *et al.*, 2013; SES, 2011; YANO *et al.*, 2008; YANO; MARIANGELA; AURICCHIO, 2005) e corroboram os achados do presente trabalho.

Logo, a implementação de sistemas de qualidade mais precisos, bem como uma atualização da RDC 67 de 2007, se fazem necessárias para garantir a qualidade e segurança do paciente na utilização do medicamento magistral.

A mistura de pós são misturas neutras, que não têm tendência de se misturarem. Sendo considerado um processo aleatório, a mistura de pós perfeita é quase que impossível de ocorrer (TWITCHELL, 2016). Durante o processo de produção de um comprimido ou cápsula, a mistura de pós gera grandes volumes que devem ser subdivididos em doses individuais (TWITCHELL, 2016). Contudo, espera-se que cada dose unitária contenha a quantidade correta de componente ativo. Logo, o parâmetro que determina o grau de exigência para analisar a mistura é o peso ou volume, chamada de escala de escrutínio (TWITCHELL, 2016). Ou seja, se o peso unitário do comprimido produzido for 200 mg, deve ser analisada uma amostra de 200 mg da mistura para confirmar sua homogeneidade e garantir a presença correta do ativo (TWITCHELL, 2016).

A farmacopeia preconiza, para comprimidos de paracetamol, a determinação da quantidade de princípio ativo a partir da análise de uma amostra 5 vezes menor que o “ideal” pela escala de escrutínio. Ao comparar o resultado obtido no ensaio de dissolução (item 5.4.6), que é feito com a forma farmacêutica inteira (100% dissolvidas), pode-se ter base do provável erro analítico envolvendo o ensaio de doseamento, tais como a calibração dos equipamentos (balanças, pipetadores automáticos e balões volumétricos). Tais erros somam-se as etapas de diluição, contribuindo assim para no aumento do erro técnico e analítico. Portanto, tais análises podem induzir à rejeição de uma amostra aceitável (ANVISA, 2019b; TWITCHELL, 2016).

**Tabela 20:** Valores da massa das amostras analisadas corrigidos para peso equivalente a 0,15 g de paracetamol

<b>Massa das alíquotas analisadas (g)</b>										
	<b>G.1</b>	<b>G.2</b>	<b>G.3</b>	<b>G.4</b>	<b>S.1</b>	<b>S.2</b>	<b>S.3</b>	<b>R</b>	<b>M.1</b>	<b>M.2</b>
<b>Peso Médio</b>	0,8401	0,8234	0,8145	0,8142	0,9017	0,8321	0,8365	0,8301	0,2214	0,3377
<b>Peq. 0,15 teórico</b>	0,16802	0,16468	0,1629	0,16284	0,18034	0,16642	0,1673	0,16602	0,16605	0,253275
<b>m.médio</b>	0,1688	0,1647	0,1628	0,1628667	0,1804333	0,1665333	0,1673667	0,1665	0,1662	0,2533333
<b>DesvP</b>	0,0007	0,0001	0,0003	0,0003	0,0002	0,0002	0,0003	0,0001	0,0001	0,0002
<b>CV</b>	0,4104%	0,0607%	0,2128%	0,1974%	0,0847%	0,0917%	0,1921%	0,0601%	0,0602%	0,0603%

Peq. 0,15 teórico: quantidade de amostra equivalente a 0,15 g teóricos de princípio ativo; m: massa da amostra analisada; DesvP: Desvio padrão; CV: Coeficiente de variação.

**Tabela 21:** Valores das absorvâncias obtidas em espectrofotômetro a 257 nm

<b>Valores das absorvâncias das amostras</b>										
	<b>G.1</b>	<b>G.2</b>	<b>G.3</b>	<b>G.4</b>	<b>S.1</b>	<b>S.2</b>	<b>S.3</b>	<b>R</b>	<b>M.1</b>	<b>M.2</b>
<b>Abs média</b>	0,5337	0,5167	0,5113	0,5227	0,5187	0,5380	0,5157	0,5230	0,4723	0,4853
<b>DesvP</b>	0,0170	0,0049	0,0076	0,0055	0,0112	0,0101	0,0032	0,0020	0,0110	0,0287
<b>CV</b>	3,19%	0,95%	1,48%	1,05%	2,15%	1,89%	0,62%	0,38%	2,32%	5,92%

Abs: Absorvância; DesvP: Desvio padrão; CV: Coeficiente de variação.

**Tabela 22:** Quantidade de princípio ativo determinada a partir do valor da absorvância calculado pelo fator de diluição.

<b>Massa (g) de princípio ativo em cada alíquota a partir da absorvância</b>										
	<b>G.1</b>	<b>G.2</b>	<b>G.3</b>	<b>G.4</b>	<b>S.1</b>	<b>S.2</b>	<b>S.3</b>	<b>R</b>	<b>M.1</b>	<b>M.2</b>
<b>PA real médio</b>	0,1488	0,1441	0,1426	0,1457	0,1446	0,1500	0,1438	0,1458	0,1317	0,1353
<b>DesvP</b>	0,0048	0,0014	0,0021	0,0015	0,0031	0,0028	0,0009	0,0006	0,0031	0,0080
<b>CV</b>	3,19%	0,95%	1,48%	1,05%	2,15%	1,89%	0,62%	0,38%	2,32%	5,92%

PA real: Massa de princípio ativo determinada a partir do valor da absorvância; DesvP: Desvio padrão; CV: Coeficiente de variação.

#### 5.4.8. Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de dose, permite avaliar se as unidades do lote de medicamento contém a quantidade de princípio ativo próxima da quantidade declarada (ANVISA, 2019b). Esta avaliação é feita por meio da relação entre a dose encontrada no ensaio de doseamento ([item 5.4.7](#)) e o peso ([item 5.4.2](#)) (ANVISA, 2019b).

De acordo com o especificado em compêndio, o valor do  $T = 100\%$ ,  $M$  e  $VA$  estão mostrados na **Tabela 23**.. Para cumprir teste, o  $VA \leq 15$  para as 10 primeiras amostras testadas de cada laboratório. Seguindo os valores de aceitação para a condição citada, 20% das amostras tiveram seu  $VA > 15$ , sendo 50% Similar e 50% Manipulado, logo, não cumpriram teste em primeira avaliação, sendo necessário a avaliação de mais 20 unidades de cada laboratório para recalculer o  $VA$ .

No entanto, mesmo com algumas amostras sendo aprovadas em análise geral da Uniformidade de Dose e no ensaio de doseamento, pode-se perceber que, dentre as amostras aprovadas (8 laboratórios), 50% apresentaram pelo menos 1 (um) comprimido/cápsula com percentual de princípio ativo menor que 95% ou maior que 105% do valor declarado.

O paracetamol é um medicamento seguro e efetivo em doses diárias de 1 a 4 gramas; logo, nos casos analisados não haveria problemas de intoxicação, mas sim de uma provável continuidade da dor por não alcançar a dose terapêutica necessária (LARSON, 2007).



**Tabela 23:** Uniformidade de dose pela relação do Peso unitário, %ValDec e Peso Médio

Uniformidade de Dose (%)										
	G.1	G.2	G.3	G.4	S.1	S.2	S.3	R	M.1	M.2
<b>1</b>	98,87%	93,99%	96,29%	97,49%	97,24%	99,57%	93,68%	93,23%	90,72%	88,54%
<b>2</b>	98,62%	96,15%	95,58%	98,74%	97,95%	107,09%	93,19%	94,26%	85,77%	88,62%
<b>3</b>	98,91%	94,13%	97,26%	96,92%	96,18%	99,51%	94,24%	94,66%	87,03%	88,49%
<b>4</b>	99,11%	97,91%	96,90%	96,88%	96,30%	100,04%	91,64%	95,44%	89,01%	88,68%
<b>5</b>	99,06%	97,05%	97,40%	96,52%	96,27%	100,97%	92,66%	95,54%	86,08%	90,76%
<b>6</b>	98,15%	96,41%	83,87%	96,63%	95,84%	100,58%	92,98%	94,18%	87,39%	86,32%
<b>7</b>	98,83%	95,21%	97,03%	96,06%	95,99%	100,08%	92,28%	94,46%	86,76%	88,14%
<b>8</b>	99,00%	96,28%	97,72%	95,77%	98,02%	97,65%	94,73%	94,67%	87,67%	94,10%
<b>9</b>	98,85%	96,09%	97,57%	98,52%	97,87%	101,61%	92,01%	95,28%	88,42%	92,52%
<b>10</b>	98,23%	96,26%	84,69%	95,58%	93,62%	98,50%	93,15%	95,19%	90,08%	95,22%
<b>Média-10</b>	<b>98,76%</b>	<b>95,95%</b>	<b>94,43%</b>	<b>96,91%</b>	<b>96,53%</b>	<b>100,56%</b>	<b>93,05%</b>	<b>94,69%</b>	<b>87,89%</b>	<b>90,14%</b>
<b>Desv.P-10</b>	0,0033	0,0121	0,0539	0,0107	0,0134	0,0256	0,0097	0,0071	0,0165	0,0290
<b>VA-10</b>	0,0080	5,4588	17,0028	4,1537	5,1751	0,0616	7,7764	5,5085	14,5625	15,3259
<b>M</b>	98,76	98,50	98,50	98,50	98,50	100,56	98,50	98,50	98,50	98,50

VA: Valor de aceitação; M: Valor de referência; Desv.P: Desvio padrão

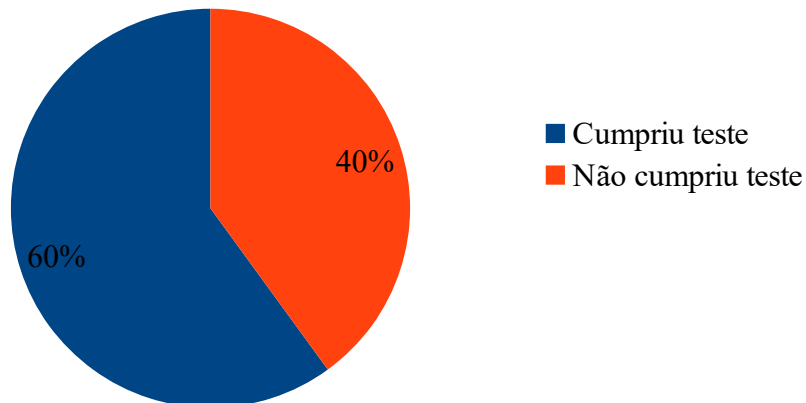
## 6 DISCUSSÃO FINAL

O controle da qualidade não envolve apenas o processo experimental, mas também a verificação de conformidades do produto acabado em sua embalagem seguindo o preconizado em lei. Rótulo em não conformidade com a legislação (validade e/ou restrição de uso) pode gerar equívocos na utilização de produto; variação do peso (fora da faixa limite) contribui para riscos de doses não terapêuticas ou sobredose. No que tange os ensaios de doseamento e dissolução, a divergência dos resultados pode dar base a uma possível mudança do protocolo analítico, como reduzir o número de diluições e aumentar o tamanho da amostra considerando a escala de escrutínio no teste de doseamento, pode reduzir a somatória dos erros associados bem como obter um resultado mais fidedignos.

Em análise geral, em 74 itens de avaliação para as formas industrializadas, a amostra G.3 foi a que mais apresentou não-conformidade e não cumpriu teste em 4,05% dos itens, seguidos das amostras G.2, S.1, S.2 e S.3 com 1,35% cada. A respeito dos testes físico-químico farmacopeicos, a amostra G.3 foi a que menos cumpriu teste em 25% dos 8 (oito) testes realizados, seguida da amostra S.3 que não cumpriu teste em 12,5% dos ensaios e das manipuladas M.1 (16,67%) e M.2 (33,33%) em um total de 6 testes. Já as macaras G.,1 G.4 e R se destacaram por não apresentarem nenhuma não conformidade e por cumprirem testes em todos os itens avaliados.

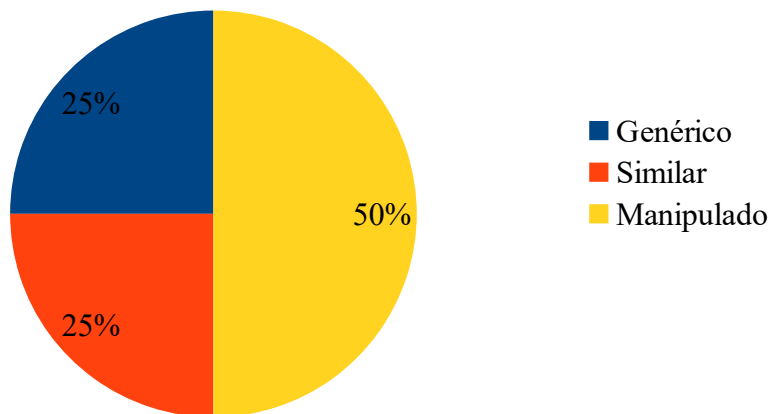
Na análise geral dos testes físico-químicos por categoria regulatória, das 10 amostras analisadas, 40% não cumpriram pelo menos um teste farmacopeico, dos quais 25% eram genéricos, 25% similares e 50% manipuladas. Dos 60% que cumpriram 100% dos testes, 50% era genéricos, 33% similares e 17% referência (**Figuras 19-21**).

### Percentual de amostras que cumpriram e não cumpriram testes físico-químicos farmacopeicos



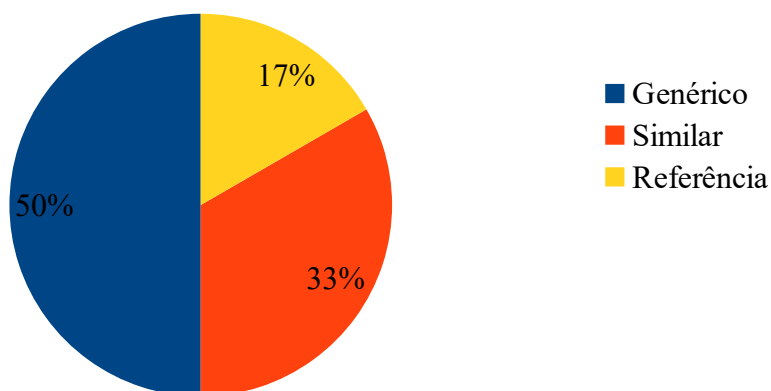
**Figura 19:** Percentual de amostras que cumpriram e não cumpriram pelo menos um teste físico-químico farmacopeico

### Percentual de amostras que não cumpriram teste por categoria regulatória



**Figura 20:** Percentual de amostras, por categoria regulatória, que não cumpriram pelo menos um teste farmacopeico

### Percentual de amostras que cumpriram teste por categoria regulatória



**Figura 21:** Percentual de amostras, por categoria regulatória, que cumpriram todos os testes farmacopeicos

A partir dos dados obtidos e das não conformidades constadas em algumas etapas do presente trabalho, pode-se ter base para uma notificação à Anvisa das empresas que não cumpriram teste ou houve não conformidades e então reavaliadas em laboratório certificado para tal finalidade. Constatando desvio de qualidade, é competência dos órgãos de vigilância sanitária agir da melhor forma cabível. Avaliações pós-mercado são essenciais para a garantia do produto que chega ao usuário do medicamento (NEVES; DE SALES; SILVEIRA, 2022).

A limitação desse trabalho refere-se ao pequeno número de amostras e ao fato de que testes da qualidade microbiológica não terem sido realizados.

## **7 CONCLUSÃO**

Mesmo com leis e protocolos rígidos para garantir a qualidade e segurança de medicamentos comercializados, ainda há não conformidades que podem trazer prejuízos na eficácia dos medicamentos estudados. Não deixando de falar da necessidade de uma alternativa de baixo custo e legal para a qualidade dos medicamentos manipulados, bem como uma atualização da RDC vigente para garantir isso.

Por isso se faz necessária vigilância mais rígida para indústrias e farmácias de manipulação. Assim como participação mais ativas de profissionais juntos à farmacovigilância para garantir acesso e uso seguro de medicamentos pelos pacientes.

## 8 REFERÊNCIAS

- AMÉLIA DEFÁVERI, M. S. *et al.* Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Disc. Scientia**, v. 17, n. 1, p. 71–83, 2012.
- ANFARMAG. **Dados socioeconomicos das farmácias de manipulação**Anfarmag, , 2020.
- ANVISA. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 47, DE 8 DE SETEMBRO DE 2009**Brasília, DF, BrasilDiário Oficial da União, , 2009.
- ANVISA. **Consulta de produtos - Medicamentos.** Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 2 jul. 2022a.
- ANVISA, A. N. DE V. S. **Farmacopeia Brasileira Volume I**Brasília, DFANVISA, , 2019a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>
- ANVISA, A. N. DE V. S. **Farmacopeia Brasileira Volume II - Monografias.** 6. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2019b. v. II
- ANVISA, A. N. DE V. S. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico**Brasília, DFSecretaria executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos | SCMED, , 2020.
- ANVISA, A. N. DE V. S. **Conceitos e Definições.** Disponível em: <[http://antigo.anvisa.gov.br/en\\_US/farmacopeia/conceitos-e-definicoes#:~:text=Qual a finalidade da Farmacopeia,desenvolvimento científico e tecnológico nacional.](http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/farmacopeia/conceitos-e-definicoes#:~:text=Qual a finalidade da Farmacopeia,desenvolvimento científico e tecnológico nacional.)>. Acesso em: 5 out. 2022b.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Brazilian guidelines of hypertension - 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.
- BIANCHIN, M. D.; BLATT, C. R.; SOARES, A. D. S. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil Evaluation of the quality of propranolol and enalapril tablets supplied in the public health system in a southern Braz. **Ciência & Saúde Cletiva**, v. 17, p. 491–498, 2012.
- BIRHANU, G. *et al.* Quality evaluation of the commonly prescribed antipsychotic drugs ( chlorpromazine & thioridazine tablets ) marketed in Ethiopia. n. March 2017, 2014.
- BONFILIO, R. *et al.* Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. v. 34, n. 4, p. 527–535, 2013.
- BRASIL. **Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil**, 1929.
- BRASIL. **Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil.** 2. ed. Rio de Janeiro, DF: [s.n.].
- BRASIL. **LEI Nº 5.991, DE 17 DE DEZEMBRO DE 1973.**Brasília, DF, 1973.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 3. ed. Brasília, DF: [s.n.].
- BRASIL. **LEI Nº 6.437, DE 20 DE AGOSTO DE 1977**Brasília, DFDiário Oficial da União, , 1977. Disponível em: <[https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/16437.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16437.htm)>
- BRASIL. **Farmacopéia Brasileira Quarta Edição Parte I.Pdf.** 4. ed. Brasília, DF: [s.n.].
- BRASIL. **Lei nº 9782, de Janeiro de 1999**Brasília, DF, 1999a. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19782.htm#:~:text=LEI Nº 9.782%2C DE 26](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm#:~:text=LEI Nº 9.782%2C DE 26)>

DE JANEIRO DE 1999. Define o Sistema Nacional de, Sanitária%2C e dá outras providências. CAPÍTULO I-, Art., 6º e pelos arts.>

BRASIL. Lei nº 9787, de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360. In: Brasília, DF: Diário Oficial da União, 1999b.

BRASIL. **Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004.** Brasília, DF Diário Oficial da União, , 2004.

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº67, de 8 de outubro de 2007.** Brasília, DF, Brasil: [s.n.].

BRASIL. RESOLUÇÃO-RDC Nº 71, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2009. **Portaria 2528**, n. 18, p. 1–11, 2009.

BRASIL. **Lei nº 13.235, de 29 de dezembro de 2015.** Brasília, DF Diário Oficial da União, , 2015. Disponível em: <[www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2015/lei/L13235.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/L13235.htm)>

BRASIL. **RESOLUÇÃO RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022** Brasília, DF, 2022.

CFF, C. F. DE F. **DADOS 2020.** Disponível em: <<https://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&menu=801&titulo=Dados+2020>>. Acesso em: 4 set. 2022.

CHANDRASEKHAR, R. *et al.* The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast-disintegrating tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 72, n. 1, p. 119–129, 2009.

FERMINO, J.; CORIDIOLA, F.; DAVANÇO, D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. **SaBios: Rev. Saúde e Biol**, n. 11, p. 48–57, 2016.

FERREIRA, A. DE O. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** 2ª ed. Juiz de Fora: [s.n.].

GARCIA, C.; OSORIO, S. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade – custo Pharmaceutical procurement by the public sector: the quality / cost relationship. v. 15, n. 4, p. 769–776, 1999.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman.** 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

JONES, B. E. Cápsulas duras de gelatina. In: AUTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. (Eds.). . **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd, 2016. p. 568–569.

JR., L. V. A.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. In: 9. ed. Porto Alegre: [s.n.].

LARSON, A. M. Acetaminophen Hepatotoxicity. **Clinics in Liver Disease**, v. 11, n. 3, p. 525–548, 2007.

MARKETWATCH. **Paracetamol Market Size , Growth , Share-Global Trends , Market Demand , Development Strategy , Emerging Technologies , Industry Analysis , Opportunities and Forecast 2028.** Disponível em: <<https://www.marketwatch.com/press-release/paracetamol-market-size-growth-share-global-trends-market-demand-development-strategy-emerging-technologies-industry-analysis-opportunities-and-forecast-2028-2022-07-07>>. Acesso em: 27 set. 2022.

MARRIOTT, J. L.; NATION, R. L.; PRACTICE, P. Splitting tablets. v. 25, n. 6, p. 133–135, 2002.

MINISTÉRIO DAS SAÚDE, A. N. DE V. S. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília, DF: [s.n.]. v. 1

MOISÉS, R. P. **Tecnologia de Produção de Comprimidos Fármacos & Medicamentos**. São Paulo, 2006.

MOLAVI, F.; HAMISHEHKAR, H.; NOKHODCHI, A. **Impact of tablet shape on drug dissolution rate through immediate released tablets** *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2020.

NASCIMENTO, G. O. R.; CAMARGO, E. E. S. Avaliação da Uniformidade de Conteúdo do captopril, em capsulas e comprimidos comercializados em farmácias e drogarias de votuporanga/SP. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 27, n. 4, p. 234–238, 6 jan. 2016.

NEVES, E. O.; DE SALES, P. M.; SILVEIRA, D. Post-marketing sampling and testing programs for licensed medicinal products: a narrative review. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, 2022.

NIST. **NIST Guide to the SI, Appendix B.8: Factors for Units Listed Alphabetically** | NIST. Disponível em: <<https://www.nist.gov/physical-measurement-laboratory/nist-guide-si-appendix-b8>>. Acesso em: 1 ago. 2022.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. 2. ed. [s.l.: s.n.].

PEIXOTO, M. M. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimido de captopril dispensados em feira de santana - BA. p. 69–73, 2005.

PEREIRA, A. *et al.* Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. v. 72, n. 3, p. 400–406, 2006.

PÉRICLES ESTEVES, J. *et al.* **Realização Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC Comissão Organizadora Comissão de Redação**. 2006.

PRESS, D. In vitro comparative quality assessment of different brands of norfloxacin tablets available in Jimma , Southwest Ethiopia. p. 1241–1249, 2019.

RAYMOND C ROWE; PAUL J SHESKEY; QUINN, M. E. (EDS.). **Handbook of Pharmaceutical excipients**. 6. ed. London.Chicago: Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association, 2009.

RIIPPI, M. *et al.* The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 46, n. 3, p. 339–345, 1998.

SANTOS, T. DE S. *et al.* Avaliação da qualidade de medicamentos similar, genérico e referência vendidos no Brasil: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e534974355, 25 maio 2020.

SENA, L. C. S. *et al.* Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. p. 25–34, 2014.

SES, J. **SES confirma a 10º morte por intoxicação medicamentosa \_ Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais**. Belo Horizonte: [s.n.].

SIMIONATO, L. D. *et al.* Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina. **Saudi Pharmaceutical**

**Journal**, v. 26, n. 4, p. 578–584, 2018.

SINITOX. **Casos de Intoxicação por Medicamentos por Unidade Federada, Segundo Circunstância Registrado em 2015** Fiocruz, , 2015.

SINITOX. **Casos de Intoxicação por Medicamentos por Unidade Federada, Segundo Circunstância Registrado em 2016** Fiocruz, , 2016.

SINITOX. **Casos de Intoxicação por Medicamentos por Unidade Federada, Segundo Circunstância Registrado em 2017. Região/Centro** Fiocruz, , 2017.

SINKA, I. C.; CUNNINGHAM, J. C.; ZAVALIANGOS, A. Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 8, p. 2040–2053, 2004.

SKOOG, D. A. *et al.* Amostragem, Padronização e Calibração. In: **Fundamentos de Química Analítica: Tradução da 9ª edição norte-americana**. 9. ed. [s.l: s.n.]. p. 154.

TECHNAVIO. **Paracetamol Market by Type and Geography - Forecast and Analysis 2020-2024**. Disponível em: <[https://www.technavio.com/report/paracetamol-market-industry-analysis?](https://www.technavio.com/report/paracetamol-market-industry-analysis?utm_source=pressrelease&utm_medium=bw&utm_campaign=t17_v2_wk20_discount&utm_content=IRTNTR43468)

[utm\\_source=pressrelease&utm\\_medium=bw&utm\\_campaign=t17\\_v2\\_wk20\\_discount&utm\\_content=IRTNTR43468](https://www.technavio.com/report/paracetamol-market-industry-analysis?utm_source=pressrelease&utm_medium=bw&utm_campaign=t17_v2_wk20_discount&utm_content=IRTNTR43468)>. Acesso em: 27 set. 2022.

TEREZINHA, L.; SZATKOWSKI, D. O uso de medicamentos manipulados no município de Toledo. **Infarma**, v. 16, p. 77–80, 2004.

TWITCHELL, A. M. Mistura. In: **Aulton Delineamento de Frmas Farmacêuticas**. 4. ed. [s.l: s.n.]. p. 163–164.

YANO, H. M. *et al.* **Intoxicação por colchicina em formulação manipulada Intoxication by Colchicine in a compounded pharmaceutical formulation** Rev. Inst. Adolfo Lutz. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/noticias/2005/>>.

YANO, H. M.; MARIANGELA, ;; AURICCHIO, T. **Digitoxina: superdosagem em medicamento manipulado Digitoxin: overdose in pharmaceutical compounded preparation** São Paulo Rev Inst Adolfo Lutz, , 2005.

YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: AUTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. (Eds.). . **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd, 2016. p. 6–18.

ZARBIELLI, M. G. *et al.* Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de erechim (RS). **Infarma**, v. 19, 2007.