

**TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE EM PROCESSO DE
DIPIRONA COMPRIMIDOS**

**PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD EN PROCESO DE
TABLETAS DE DIPIRONA**

**IN PROCESS QUALITY CONTROL TESTS OF DIPYRONE
TABLETS**

Autor 1: Laiene Franck Alves Miranda

<https://orcid.org/0000-0002-3877-3610>

Graduanda em Farmácia pelo UNICSUM

Centro Universitário do Sudeste Mineiro – UNICSUM

Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil

laiene_fam@hotmail.com

Autor 2: Kamilla Coelho Morais Rodrigues

<https://orcid.org/0000-0001-5486-8567>

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Coordenadora do Curso de Farmácia e docente no UNICSUM

Centro Universitário do Sudeste Mineiro - UNICSUM

Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil

farmacia.unicsum@gmail.com

Autor 3: Juliana Clemente Machado

<https://orcid.org/0000-0002-1733-1012>

Doutora em Bioética, ética aplicada e saúde coletiva (UFF)

Docente no UNICSUM e no Colégio Nota 10. Proprietária e professora na empresa Superior - suporte educacional.

Centro Universitário do Sudeste Mineiro - UNICSUM

Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil

juliajoe@terra.com.br

Autor 4: Carina de Almeida Bastos

<https://orcid.org/0000-0003-4409-139X>

Doutora em Química pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Docente no UNICSUM e na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA (FCMS/JF)

Centro Universitário do Sudeste Mineiro - UNICSUM

Juiz de Fora - Minas Gerais – Brasil

cbastos2203@yahoo.com.br

ARTIGO CIENTÍFICO ou RELATO DE EXPERIÊNCIA

Submetido em: 04/2021

Aprovado em: 05/2021

RESUMO

A dipirona é um medicamento com fácil aquisição no mercado atual, além de ser um medicamento isento de prescrição médica, é resultado de um uso abusivo e indiscriminado. Diante desse contexto, é esperado que ele apresente qualidade, segurança e eficácia ao consumidor, independentemente de sua apresentação. O presente trabalho teve como objetivo realizar os testes de controle em processo em três lotes de comprimidos de dipirona sódica apresentados no mercado como referência, similar e genérico. As análises foram realizadas através da determinação de peso, dureza, friabilidade e desintegração. O estudo concluiu que as amostras dos três laboratórios diferentes foram aprovadas de acordo com os limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

Palavras-Chave: Controle de qualidade, Medicamentos, Farmacopeia brasileira.

RESUMEN

La dipirona es un fármaco de fácil adquisición en el mercado actual, además de ser un fármaco exento de prescripción médica, es el resultado de un uso abusivo e indiscriminado. En este contexto, se espera que presente calidad, seguridad y eficacia al consumidor, independientemente de su presentación. El presente trabajo tuvo como objetivo realizar pruebas de control en proceso sobre tres lotes de comprimidos de dipirona sódica presentados en el mercado como referencia, similares y genéricos. Los análisis se realizaron determinando peso, dureza, friabilidad y desintegración. El estudio concluyó que las muestras de tres laboratorios diferentes fueron aprobadas de acuerdo con los límites establecidos por la Farmacopea Brasileña.

Palavras Clave: Control de calidad, Medicamentos, Farmacopea brasileña.

ABSTRACT

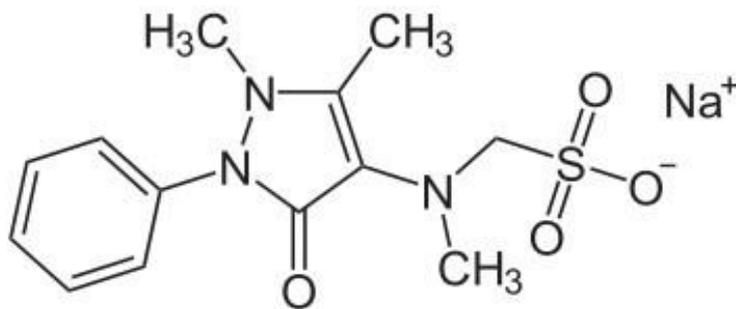
Dipirona is a medicine with easy acquisition in the current market, beyond being an exempt medicine of medical lapsing, is resulted of an abusive and indiscriminate use. Ahead of this context it is waited that the same it presents quality, security and effectiveness to the independent consumer of its presentation. The present work aimed to carry out in process control tests on three batches of sodium dipyron tablets presented on the Market as a reference, similar and generic. The analyses had been carried through the determination of weight, hardness, friability and disintegration. The study concluded that the samples of the three different laboratories had been approved in accordance with the limits established for the Brazilian Pharmacopoeia.

Keywords: Quality control, Medicines, Brazilian pharmacopoeia

1 INTRODUÇÃO

Os analgésicos não opioides são fármacos inibidores das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), que são enzimas presentes na síntese de prostaglandinas, promovendo antialgesia pela diminuição da sensibilização de receptores periféricos de dor. Além disso, apresentam ação antinociceptiva central, devido a presença de ciclooxigenases na medula espinhal (WANNMACHER, 2007). É possível encontrar no mercado uma grande variedade de analgésicos, dentre eles destaca-se a dipirona, que é um derivado pirazolônico não narcótico que apresenta efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico, presente no mercado há 80 anos (KOROLKOVAS, 1988). Os analgésicos, por serem medicamentos isentos de prescrição médica, são resultantes de um uso abusivo e indiscriminado (PNAUM, 2014).

Figura 1 – Estrutura química da dipirona sódica.



Fonte: <http://antonini.med.br/geral/dipirona.html>

As formas farmacêuticas sólidas apresentam maior estabilidade e facilidade de administração. Entretanto, estas são as que mais apresentam problemas de biodisponibilidade no que se refere à velocidade e extensão que um fármaco é absorvido, permanecendo disponível no sítio de ação (CHORILLI, 2010).

De acordo com a Lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, no Brasil, os medicamentos industrializados passam a ser classificados em medicamentos de referência, genérico e similar. Sendo o medicamento referência, um produto com necessidade de aprovação científica, no momento do registro, que posteriormente será utilizado como comparativo em testes de equivalência e bioequivalência farmacêutica, aos medicamentos genéricos e similares, quando houver necessidade. Contudo, de acordo com a RDC nº 37 de 2011 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, alguns medicamentos genéricos e similares estão isentos dos testes de bioequivalência.

Tratando-se do campo de saúde, a qualidade de um medicamento é um requisito de caráter legal e moral e o não cumprimento das especificações pode implicar na toxicidade provocada por sobredoses, exclusão da eficácia no tratamento de um paciente por subdoses, além da falta de adesão do paciente ao tratamento (GIL, 2010).

Para a comercialização de um produto que forneça qualidade, segurança e eficácia, se faz necessário o cumprimento da regulamentação sanitária, principalmente nos setores de controle de qualidade, a fim de garantir excelência do produto. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2010), os procedimentos técnicos estabelecidos são etapas imprescindíveis, de avaliação da qualidade para que o medicamento seja comercializado e para se alcançar uma terapêutica farmacológica eficaz, sendo alvo decisivo para a escolha do medicamento seja como referência, similar ou genérico.

O controle em processo significa atuar sobre ele ou sobre condições a que um processo está sujeito, no intuito de alcançar algum objetivo, podendo ser determinado por diferentes estados de seu desenvolvimento, de modo a atender melhor aos requisitos de qualidade e segurança do processo (ABEL, 2002). Além disso, o controle do processo procura detectar- através de testes como determinação de peso, friabilidade, dureza, desintegração, no caso de formas farmacêuticas- as causas que promovem não conformidades, que sejam capazes de alterar o seu desempenho e estabelecer ações disciplinares que, devem ser padronizadas, quando estiverem bem sucedidas. (CAMPOS, 1994). Além disso, outro objetivo do controle de processo é assegurar os resultados da produção dentro de parâmetros de qualidade pré- estabelecidos (KUROKAWA, 2001).

A importância do teste de determinação de peso se deve ao fato de as fórmulas estarem baseadas no peso das formas farmacêuticas, influenciando na concentração do princípio ativo. Conseqüentemente, um comprimido com maior dosagem pode intensificar a manifestação de efeitos colaterais, assim como um comprimido de menor dosagem poderá diminuir o efeito terapêutico esperado (RIBEIRO, 2007).

Os testes de dureza e friabilidade são testes de resistência mecânica, constituídos de ensaios indispensáveis na avaliação da qualidade de um medicamento; se destinam a demonstrar a resistência de comprimidos a agentes externos como atrito, sendo provocado por quedas ou fricção, ocorridos durante os processos de armazenamento, embalagem e transporte (RIBEIRO, 2007).

A desintegração de um comprimido afeta diretamente na absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco, o que ocasiona a grande importância desse teste no contexto da qualidade do medicamento. Assim sendo, é necessário que a forma farmacêutica se desintegre em pequenas partículas, ocasionando o aumento da superfície de contato com o meio, para que o princípio ativo do fármaco fique disponível e promova sua ação terapêutica (RIBEIRO, 2007).

Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos de dipirona 500 mg (referência, genérico e similar) no que diz respeito aos testes de controle em processo: determinação de peso, dureza, friabilidade e desintegração, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira VI Edição, compêndio oficial preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório Multifuncional I no Centro Universitário do Sudeste Mineiro – UNICSUM, na cidade de Juiz de Fora – MG, durante o mês de março de 2020.

Os equipamentos utilizados para análise das amostras estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Equipamentos utilizados para a realização das análises.

Equipamento	Marca	Modelo
Balança analítica	GEHAKA	AG200
Desintegrador	ETHIK	301/AC
Durômetro	ETHIK	298-DGP
Friabilômetro	ETHIK	300

Para a realização dos testes, foram utilizados comprimidos de dipirona sódica 500 mg, adquiridos em uma drogaria local, de três laboratórios diferentes, conforme Tabela 2.

Tabela 2 – Amostras de medicamentos adquiridas para análise.

Medicamento	Lote	Data de Validade
Genérico	20A978	01/2022
Referência	9RA06789	09/2022
Similar	B45693	02/2022

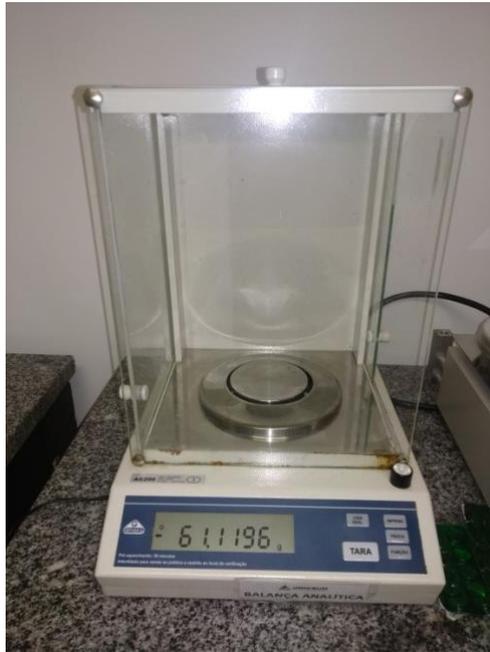
Os testes foram realizados de acordo com a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira, VI Edição (BRASIL, 2019).

2.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

O teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas, em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição).

Na determinação do peso individual, utilizaram-se 20 comprimidos de dipirona 500 mg, os quais foram pesados individualmente em uma balança analítica (Figura 2), calculando-se, em seguida, o peso médio. “Especificação: pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na tabela, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas” (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Figura 2 – Balança analítica utilizada para a realização do teste de determinação de peso.



2.2 TESTE DE DUREZA

A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste determina a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, que se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos, e consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que mede a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo ou quebrá-lo. A força para quebrar o comprimido pode ser exercida manual ou mecanicamente, medida em newtons (N) ou quilograma-força (kgf), é indicada no leitor do equipamento.

Durante a produção do fármaco, determinações de dureza são executadas a fim de verificar-se a necessidade de ajustes de pressão nas máquinas de compressão. O teste para determinação da dureza foi realizado, através de um aparelho denominado durômetro (Figura 3), o qual mediu a força aplicada diametralmente, necessária para esmagar dez comprimidos de Dipirona 500 mg, individualmente, de cada lote, obedecendo sempre à mesma orientação quanto a forma e gravação de cada laboratório, sendo a força medida em quilograma-força (kgf). O resultado é informativo e expresso como a média dos valores obtidos nas determinações (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Figura 3 – Durômetro utilizado para a realização do teste de dureza.



2.3 TESTE DE FRIABILIDADE

O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos e permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica.

No teste para determinação da friabilidade, foram pesados vinte comprimidos de Dipirona 500 mg, quantidade estabelecida pela Farmacopeia Brasileira VI, para comprimidos de peso médio igual ou inferior a 0,65g, introduzindo-os em um friabilômetro (Figura 4). Depois de efetuadas 100 rotações (25 rpm por 4 minutos), os comprimidos foram retirados removendo-se todo resíduo de pó presente na superfície. Após o processo, os comprimidos foram novamente pesados. Dessa forma, a diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido. Consideram-se aceitáveis os comprimidos com uma perda igual ou inferior a 1,5%.

Figura 4 – Friabilômetro utilizado para a realização do teste de friabilidade.



Fonte: <http://www.ethik.com.br/produto/friabilidade/>

2.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Também são consideradas como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável. O teste de desintegração é utilizado para comprimidos não revestidos, revestidos com filme, drágeas, comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e moles, supositórios e óvulos.

Na desintegração dos comprimidos de Dipirona 500 mg, utilizou-se um desintegrador (Figura 5), com água destilada, mantida a 37° C, como líquido de imersão, introduzindo-se seis comprimidos de Dipirona para cada lote nos tubos das cestas, adicionando-se, em seguida, um disco em cada tubo. O desintegrador foi acionado até que todos os comprimidos estivessem completamente desintegrados, após cessar o movimento da cesta, foi observado os materiais presentes em cada tubo completamente desintegrados. O limite de tempo especificado para que ocorra a desintegração total de todos os comprimidos é de trinta minutos, conforme a

Farmacopeia Brasileira (2019). Caso não ocorra a desintegração de alguma das 6 unidades testadas, o teste deverá ser repetido utilizando-se os discos de desintegração.

Figura 5 – Desintegrador utilizado para a realização do teste de desintegração.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

Os resultados dos testes de determinação de peso das amostras analisadas estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 3).

Tabela 3 – Resultado dos testes de determinação de peso (g) das amostras analisadas.

	Genérico	Similar	Referência
1	0,5665	0,5762	0,5361
2	0,5805	0,5674	0,5313
3	0,5759	0,5747	0,5238
4	0,5672	0,5665	0,5306

5	0,5757	0,5731	0,5295
6	0,5771	0,5694	0,5328
7	0,5726	0,5770	0,5303
8	0,5688	0,5632	0,5254
9	0,5780	0,5706	0,5303
10	0,5779	0,5719	0,5383
11	0,5688	0,5742	0,5382
12	0,5895	0,5737	0,5210
13	0,5781	0,5665	0,5294
14	0,5770	0,5654	0,5356
15	0,5718	0,5641	0,5332
16	0,5743	0,5740	0,5091
17	0,5746	0,5739	0,5320
18	0,5634	0,5686	0,5293
19	0,5756	0,5747	0,5293
20	0,5738	0,5724	0,5246
Peso médio	0,5752	0,5708	0,5295
Peso Mínimo Permitido	0,5464	0,5422	0,5030
Peso Máximo Permitido	0,6039	0,5993	0,5559

Como o peso médio dos comprimidos de dipirona sódica é superior a 250 mg, o limite de variação permitido para os valores individuais é de $\pm 5\%$. Os comprimidos de dipirona sódica dos três laboratórios estão em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (2019) em relação ao teste de determinação de peso. O ajuste do peso dos comprimidos e a determinação, durante o processo de compressão, são etapas de grande importância, em vista que o peso das formas farmacêuticas são bases para a fórmula de um comprimido, tornando-se influente na concentração do princípio ativo de cada medicamento.

3.2 DUREZA

Os resultados dos testes de dureza das amostras analisadas estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultado dos testes de dureza (kgf) das amostras analisadas.

	Genérico	Similar	Referência
1	12,2	9,3	7,5
2	12,1	8,4	7,1
3	12,1	8,1	6,2
4	5,7	7,9	7,0
5	11,9	6,6	7,2
6	10,9	8,6	7,7
7	10,8	8,1	7,0
8	11,3	8,6	7,6
9	12,2	7,7	8,0
10	11,6	8,2	7,3
Dureza média	11,1	8,2	7,3

No intuito de analisar a resistência dos comprimidos de Dipirona sódica 500mg, foi definida a dureza de dez comprimidos de cada laboratório, em kgf. A média determinada para os comprimidos similares foi de 8,2 kgf, para os genéricos 11,1 kgf e os de referência 7,3 kgf. Conforme a Farmacopeia Brasileira VI edição de 2019, o resultado dos testes de dureza são apenas informativos, expresso pelas médias obtidas nas determinações. Contudo, o teste não se torna desnecessário, visto que este avalia a resistência à abrasão e choques mecânicos por manuseio e processos industriais.

3.3 FRIABILIDADE

Os resultados dos testes de friabilidade das amostras analisadas estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultado dos testes de friabilidade das amostras analisadas.

	Genérico	Similar	Referência
Peso inicial (Pi)	11,5519 g	11,4268 g	10,5696 g
Peso final (Pf)	11,5366 g	11,3924 g	10,5440 g
Pi – Pf	0,0153 g	0,0344 g	0,0256 g
Friabilidade	0,1%	0,3%	0,2%

No teste de friabilidade dos comprimidos de dipirona sódica, foram identificados para o medicamento similar uma perda de 0,3%, no medicamento genérico 0,1% e no medicamento de referência uma perda de 0,2%. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), o valor máximo aceitável de perda de peso é de 1,5%. O teste torna-se indispensável para a análise da resistência dos comprimidos à perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos resultantes principalmente de processos industriais como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, uma vez que resultados elevados do teste de

friabilidade podem indicar a perda do princípio ativo, comprometendo o efeito terapêutico esperado do fármaco.

3.4 DESINTEGRAÇÃO

Os resultados dos testes de desintegração das amostras analisadas estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultado dos testes de desintegração das amostras analisadas.

	Genérico	Similar	Referência
Tempo de desintegração	5 min 55 s	8 min 10 s	3 min 14 s

Na determinação do tempo de desintegração dos comprimidos de Dipirona sódica 500 mg, foi possível observar que, entre os três laboratórios avaliados, o maior tempo de desintegração foi de 8,1 minutos. Conforme procedimento metodológico, o limite de tempo máximo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2019) para que ocorra total desintegração de todos os comprimidos submetidos ao teste é de no máximo 30 minutos, indicando que todos os comprimidos estão dentro dos limites aceitáveis.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos, foi possível concluir que as amostras dos diferentes laboratórios avaliados foram aprovadas nas análises realizadas, demonstrando a qualidade dos produtos apresentados como referência, similar e genérico, atendendo assim, aos padrões de qualidade exigidos pela legislação.

A realização dos testes de controle em processo dos medicamentos da indústria farmacêutica é indispensável para comprovação da qualidade de um medicamento e para a sua comercialização em condições adequadas, visto que, a avaliação dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado é uma etapa importante, referente às ações da Vigilância Sanitária, em ocasiões de comprometimento das ações terapêuticas dos fármacos. Para o usuário, a

administração de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia é essencial, visto que cada paciente procura garantir seu bem-estar e qualidade de vida com um fármaco que forneça a cura ou melhoria do processo patológico.

Portanto, as amostras de comprimido de Dipirona sódica 500 mg, quando submetidas aos testes de controle em processo, demonstraram-se representativas de qualidade satisfatória em todos os lotes, apresentando-se adequadas para o consumo dos indivíduos.

REFERÊNCIAS

ABEL, J.T. **Repensando o controle de processo para fabricação farmacêutica**. Pharm Technol, 7(1):27-8, 2002.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019b.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 2. 6ª Ed. Brasília, 2019b.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010. Disponível em: www.anvisa.gov.br/legis. Acesso em: 16 de mar de 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de abril de 2010.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Sistema de Legislação da Saúde, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de agosto de 2011.

ARRAIS P.S.D., FERNANDES M.E.P., DA SILVA, D.P.T., RAMOS L.R., MENGUE S.S., LUIZA V.L., et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. Rev Saude Publica, 50 (supl 2):13s, 2016.

BERTOLDI AD, DAL PIZZOL TS, RAMOS LR, MENGUE SS, LUIZA VL, TAVARES NUL, et al. Perfil sociodemográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da

PNAUM 2014. Rev Saúde Pública 2016. Disponível em: www.ufrgs.br/pnaum. Acesso em: 15 de mar de 2020.

BONFIM, J. R. A. Temas em discussão - Dipirona, Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamento. 2001. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br>. Acesso em 19 de set de 2014.

CAMPOS, Vicente Falconi, TQC: gerenciamento da rotina do trabalho do dia-a-dia. Belo Horizonte: UFMG e Fundação Cristiano Ottoni. 3ed. Rio de Janeiro. Bloch, 1994.

CARMO, M.D.; HENRIQUE, R.; ASSUNÇÃO, T.; VIANA, M.; CAETANO, C.K.; FREITAS, A.; ABADIA, S. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luís de Montes Belos (GO). Ver. Faculdade Montes Belos (FMB), v.8, nº 1, p. 2-10, 2014.

CHORILLI, M.; SOUZA, A. A.; CORRÊA, F. e SALGADO, H. R. N. Estudos de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genéricos e similares contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

DIPIRONA MONOIDRATADA. Dr. Marco Aurélio Limírio G. Filho. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A, 2013. Bula de remédio.

GIL, ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

KÖHLER, L.F.; DIAS, H.; LUCCA, E.L.; PERES, Z.M.; VOLPATO, G.; PENGO, S.R. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalência farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. Ver. Bras. Farm., v.90, nº.4, p. 309-315, 2009.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H.; Química Farmacêutica, 1ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, p. 352, 1988.

KUROKAWA, E. Sistemática para avaliação de dados e indicadores de perdas em sistemas de distribuição de água. Florianópolis, UFSC. Dissertação de mestrado (engenharia de produção) – Universidade Federal de Santa Catarina, 2001.

LEI Nº 9.787, DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, 10 de fevereiro de 1999; 178ª da Independência e 111ª da República.

LIMA, C. Teste de dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos. 2019. 32 f. il. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização-Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) -Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, CEFOR/SUS-SP, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.

PINTO, G.; SILVA K.; PEREIRA, R.; SAMPAIO S. Eng Sanit Ambient. p. 219-224, 2014.

RIBEIRO, R. S. Práticas de controle de qualidade de medicamentos. Faculdade de Imperatriz (FACIMP). Curso de Farmácia e Bioquímica. Imperatriz – MA. 2007. Disponível em: www.geocities.ws/farmaserver/controle/apostila_praticas_de_controle_de_qualidade.pdf. Acesso em: 10 jun 2020.

SILVA, C., PERASSOLO, M., SUYENAGA, E. BENEFÍCIOS E RISCOS DO USO DE COXIBES. Revista Eletrônica De Farmácia, nº 7, p.2, 2010.

SIMCH, F.H., Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica área: físico-química. 2013. Relatório apresentado como requisito parcial para a conclusão do CURSO DE GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM BIOTECNOLOGIA - Universidade Estadual do Paraná, Paraná, 2013.

WANNMACHER, L. Analgésicos não-opioides. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). Farmacologia Clínica para Dentistas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 205-213, 2007.