

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DOS CAMPOS GERAIS**

NATALY APARECIDA VASCO DA SILVA

**ESTUDO DE ESTABILIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS
FRACIONADAS DE DAPIRONA E PARACETAMOL**

**PONTA GROSSA
2026**

NATALY APARECIDA VASCO DA SILVA

**ESTUDO DE ESTABILIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS
FRACIONADAS DE DIPIRONA E PARACETAMOL**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG), como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Urgência e Emergência.

Área de Farmácia Hospitalar.

Orientadora: Prof^a Dra Vanessa Lima Gonçalves Torres.

Co-orientadora: Ana Paula Prestes.

**PONTA GROSSA
2026**

ESTUDO DE ESTABILIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS FRACIONADAS DE DIPIRONA E PARACETAMOL

Nataly Aparecida Vasco da Silva¹, Ana Paula Prestes², Vanessa Lima Gonçalves
Torres³

Resumo: Estudos de estabilidade das formas farmacêuticas são necessários para determinar prazo de validade, eficácia e possíveis efeitos tóxicos. O setor de farmacotécnica permite o fracionamento de doses, proporcionando tratamento individualizado, seguro e eficaz. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária determina os prazos de validade conforme estudos de estabilidade, simulando condições de armazenamento e transporte das formas farmacêuticas, porém estudos de estabilidade de formas farmacêuticas após o fracionamento são escassos, sendo necessário novos estudos de estabilidade após fracionamento, a fim de garantir a segurança ao paciente, e evitar desperdícios. O prazo de validade determinado para formas farmacêuticas líquidas é de 25% do prazo de validade restante determinado pelo fabricante, no Hospital é utilizado 30 dias. O presente estudo buscou verificar a estabilidade de formas farmacêuticas líquidas fracionadas de solução de dipirona 500 mg/mL e solução de paracetamol 200 mg/mL durante 45 dias após o fracionamento, determinando densidade, viscosidade, pH, estabilidade em temperatura ambiente e em estufa, doseamento por espectrofotometria UV/VIS do paracetamol e dipirona e análise organoléptica. O pH e doseamento das soluções orais de dipirona e paracetamol se manteve estável, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 2019, durante todo período de testes. A dipirona apresentou estabilidade organoléptica durante os 45 dias, já a solução oral de paracetamol apresentou alteração de coloração quando exposta a luz UV a partir de 15 dias de testes, mesmo quando fracionados em dosadores fotoprotetores, desta maneira o período de validade para dosadores orais de paracetamol deve ser inferior à 15 dias.

Palavras-chave: Fracionamento; validade; dosador oral.

Abstract: Stability studies of pharmaceutical dosage forms are necessary to determine shelf life, efficacy, and potential toxic effects. The pharmaceutical technology sector allows for dose fractionation, providing individualized, safe, and effective treatment. The Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) determines shelf life based on stability studies, simulating storage and transport conditions of pharmaceutical dosage forms; however, stability studies of pharmaceutical dosage forms after fractionation are scarce, making further post-fractionation stability studies necessary to ensure patient safety and avoid waste. The shelf life determined for liquid pharmaceutical forms is 25% of the remaining shelf life determined by the manufacturer, and in the Hospital, 30 days is used. This study aimed to verify the stability of fractionated liquid pharmaceutical forms of 500 mg/mL dipyrone solution and 200 mg/mL paracetamol solution for 45

¹ Residente de Farmácia em Urgência e Emergência - Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais.

² Professora Mestre em Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual de Ponta Grossa.

³ Professora Doutora em Química - Universidade Estadual de Ponta Grossa.

days after fractionation, determining density, viscosity, pH, stability at room temperature and in an oven, dosage by UV/VIS spectrophotometry of paracetamol and dipyrone, and organoleptic analysis. The pH and dosage of dipyrone and paracetamol oral solutions remained stable, as recommended by the 2019 Brazilian Pharmacopoeia, throughout the testing period. Dipyrone showed organoleptic stability for 45 days, while the paracetamol oral solution showed a color change when exposed to UV light after 15 days of testing, even when fractionated in photoprotective dispensers. Therefore, the shelf life for paracetamol oral dispensers should be less than 15 days.

Keywords: Stability; fractionation; shelf life; dipyrone; paracetamol.

1 INTRODUÇÃO

Na década de 50, após os graves acidentes registrados com o medicamento Talidomida, implementou-se em 1961 medidas regulatórias para controle de registros, acompanhamento dos medicamentos no mercado e os primeiros estudos de regulamentação de vigilância de medicamentos pós-mercado, visto que, esses acidentes resultaram em graves consequências para o ser humano, pois, até então havia conhecimento sobre os efeitos adversos que os fármacos podem resultar, porém, estas reações não eram graves e, sendo assim, não havia preocupações sobre as reações (PAES DE ALMEIDA, 2022). Simultaneamente surgiram as primeiras medidas para verificar a estabilidade das formas farmacêuticas (PAES DE ALMEIDA, 2022).

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), estabilidade é a capacidade do produto farmacêutico manter suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro do limite esperado durante todo seu prazo de validade. A perda da estabilidade pode resultar em ineficácia terapêutica, ou até mesmo formação de compostos tóxicos ocasionados pela formação de produtos de degradação dos componentes da forma farmacêutica (PAES DE ALMEIDA, 2022).

A aprovação de comercialização dos medicamentos ocorre somente após a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Este processo possui diversas etapas, sendo o estudo de estabilidade um dos requisitos mínimos de aprovação (SOUZA, 2022; BRASIL, 2005).

Estudos de estabilidade de formas farmacêuticas apresentam elevada importância durante o processo de criação de novos medicamentos. Fatores extrínsecos, como a temperatura, umidade, luz; ou intrínsecos, como propriedades físico-químicas tanto do fármaco como dos excipientes utilizados na formulação, e o método utilizado para obtenção da forma farmacêutica, podem interferir na estabilidade final da forma farmacêutica. Esta instabilidade pode resultar em ineficácia terapêutica ou toxicidade (MEIRELES, 2014).

O prazo de validade é determinado pelos estudos de estabilidade acelerado, utilizando condições forçadas de armazenamento, ou estudo de longa duração que é realizado nas condições de armazenamento e prazo de validade previamente determinados. O estudo de estabilidade acelerado é realizado a fim de acelerar a degradação química e as condições físicas do produto farmacêutico em condições

de armazenamento forçada, avaliando as condições necessárias para o armazenamento e transporte destes, selecionando desta maneira embalagens que proporcionem estabilidade destes medicamentos. O estudo de estabilidade de longa duração ocorre sem alterações forçadas, é utilizado para confirmar o prazo de validade, dispondo das condições necessárias de armazenamento e transporte (BRASIL, 2005; ANVISA, 2019).

No contexto do ambiente hospitalar diferentes formas farmacêuticas são empregadas, destacando-se as formas farmacêuticas sólidas (comprimidos, cápsulas), formas farmacêuticas líquidas (soluções orais, xaropes) e formas farmacêuticas injetáveis. O setor de farmacotécnica, inserido no ambiente hospitalar, realiza o fracionamento das formas farmacêuticas em dosadores orais ou realiza a subdivisão de comprimidos, com a dose correspondente ao tratamento indicado ao paciente, garantindo ao paciente tratamento seguro, individualizado, eficaz e na dose correta, caracterizando-se em um sistema de dispensação por dose unitária (SANTOS et. al., 2023; FAYGA et. al., 2019).

As formas farmacêuticas líquidas são de extrema importância em hospitais, visto que apresenta pacientes com disfagia, em uso de sondas nasointestinais, população pediátrica onde a dose dos medicamentos é prescrito mg/kg, e a forma farmacêutica líquida permite a administração de medicamentos para estes pacientes, estes são envasados em frascos que variam de 5 a 20 mL, em sua grande maioria, dessa maneira necessita de fracionamento para dispensação da dose correta prescrita em dosadores orais. Porém os estudos de estabilidade de formas farmacêuticas líquidas após o fracionamento é escasso e esta forma farmacêutica é de extrema importância em hospitais, visto que permite melhor manuseio de esquemas de posologias em pediatria, ajuste de dose conforme o peso do paciente, não necessitando de acesso venoso, e quando o paciente apresentar condições de alta esta será a via de administração utilizada (MARTINS et. al., 2012).

Conforme a RDC 67 da ANVISA recomenda, medicamentos líquidos em frascos apresentam validade de 25% do tempo restante de validade proposto pelo fabricante. No Hospital Universitário Regional de Ponta Grossa os medicamentos líquidos são fracionados em dosadores orais, com prazo de validade definido de 30 dias, exceto antibióticos e outros medicamentos em que na bula esteja descrito prazo de validade inferior à 30 dias.

Após o fracionamento pode-se ocorrer problemas de estabilidade e contaminação microbiológica, visto que, ao ser fracionada serão acondicionadas em dosadores orais de material transparente, ocorrendo a passagem da luz, contato com oxigênio, entre outros. Essa situação prática acarreta na necessidade de novos estudos de estabilidade após fracionamento, a fim de garantir a segurança ao paciente, e evitar desperdícios (MARTINS et. al., 2012; SOARES, 2021).

A Dipirona e o Paracetamol são analgésicos e antipiréticos, amplamente utilizados na população pediátrica e adulta para o controle da dor crônica e aguda, leve a moderada. Em geral, na população pediátrica, a dose é prescrita em mg/Kg o que necessita de uma forma farmacêutica que possibilite tais ajustes. Estes não devem ser comercializados sem a comprovação de sua qualidade pelas Boas Práticas de Fabricação, desta maneira a Farmacopeia Brasileira informa as especificações de qualidade destes, o doseamento é uma das formas de verificar a qualidade, visto que determina a dose presente nesta forma farmacêutica (BICALHO et. al., 2017; QUEIROZ et. al., 2013).

O presente estudo investigou a estabilidade de formas farmacêuticas líquidas fracionadas de duas soluções orais; Dipirona 500 mg/mL e Paracetamol 200 mg/mL, nos tempo de 0, 15, 30 e 45 dias após o fracionamento com o objetivo de verificar se os mesmos apresentaram estabilidade físico-química no prazo de validade estabelecido.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

As soluções orais de Dipirona monoidratada 500 mg/mL (Laboratório Farmace, lote: DS24J483, V: 09/2026) e Paracetamol 200 mg/mL (Laboratório Natulab, lote: 0022301, V: 08/2025) foram fracionadas no laboratório de Controle de Qualidade da Universidade Estadual de Ponta Grossa, em dosadores orais e submetidos a testes de estabilidade em temperatura ambiente (14,6 - 22,8 °C) e em estufa (35-40°C), doseamento por espectrofotometria UV/VIS do Paracetamol e Dipirona, densidade, pH, análise organoléptica no laboratório de Controle de Qualidade da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

2.1 PREPARO E ACONDICIONAMENTO DAS AMOSTRAS DE DIPIRONA E PARACETAMOL EM DOSADORES ORAIS

As amostras de Dipirona e Paracetamol foram fracionadas em dosadores orais e divididas em quatro grupos, cada grupo composto por nove dosadores orais contendo 3 mL. Grupo 1 amostras em temperatura ambiente em dosador oral transparente, grupo 2 amostras em temperatura ambiente e em dosador com fotoproteção, grupo 3 amostras em dosador transparente e envoltas por papel alumínio, como podemos ver na Figura 1, e grupo 4 amostras em dosador transparente em estufa à 35-40°C, como podemos ver na Figura 2.

Figura 1: Preparo das amostras do grupo 1, 2 e 3



Fonte: A autora.

Figura 2: Grupo 4, armazenamento em estufa à 35 - 40°C



Fonte: A autora.

As amostras acondicionadas em temperatura ambiente foram mantidas em ambiente com luminosidade constante, mantendo a luz do ambiente ligada.

2.2 ANÁLISE pH

Realizada em pHmetro Digimed (Requipal) nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias no Laboratório de controle de Qualidade da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

2.3 ANÁLISE ORGANOLÉPTICA

Foram realizadas análise visual de cor, turvação e precipitação nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias, sendo o mesmo observador durante todo o período de teste, utilizando fundo branco para melhor visualização.

2.4 ANÁLISE DO TEOR DE DIPIRONA NOS GRUPOS

2.4.1 Curva de calibração para o doseamento do teor de Dipirona

Para a determinação do teor de Dipirona presente nas amostras foi construído uma curva de calibração com 5 pontos (20, 30, 40, 50 e 75 mg). Realizado em triplicata com diluição em ácido clorídrico (Biotec) 0,1M. As leituras

foram realizadas em espectrofotômetro (Genesys 10uv) UV-VIS em 258 nm (FORTUNATO; SANTOS, 2012).

2.4.2 Doseamento do teor de Dipirona

Foram transferidos as amostras para tubos de ensaio, e transferido 0,1 mL da amostra para balão volumétrico de 50 mL com meio de dissolução ácido clorídrico (Biotec) 0,1M, a partir desta solução foi transferido 2 mL para balão volumétrico de 50 mL e utilizado mesmo meio de dissolução, a fim de obter solução com concentração final de 40 mg/mL. Realizado doseamento nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro UV-VIS (Genesys 10uv) em 258 nm. Método preconizado conforme FORTUNATO e SANTOS, 2012.

2.5 ANÁLISE DO TEOR DE PARACETAMOL NOS GRUPOS

2.5.1 Curva de calibração para o doseamento do teor de Paracetamol

Para a determinação do teor de paracetamol presente nas amostras foi construído uma curva de calibração com 5 pontos (2,5; 5; 10; 15 e 20 µg). Realizado em triplicata com diluição em 1 mL de ácido clorídrico (Reatec) 0,1M e completado volume com álcool metílico (Biotec) em balão de 100 mL (ANVISA, 2019).

2.5.2 Doseamento do teor de Paracetamol

Foram transferidos as amostras para tubos de ensaio, e transferido 0,25 mL da amostra para balão volumétrico de 50 mL com meio de dissolução álcool metílico (Biotec), a partir desta solução foi transferido 0,5 mL para balão volumétrico de 50 mL 0,5mL de ácido clorídrico (Reatec) 0,1M e utilizado álcool metílico como solvente, a fim de obter solução com concentração final de 10µg/ml. Realizado doseamento nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira de 2019. Realizado leitura em espectrofotômetro UV-VIS em 249 nm (ANVISA, 2019).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

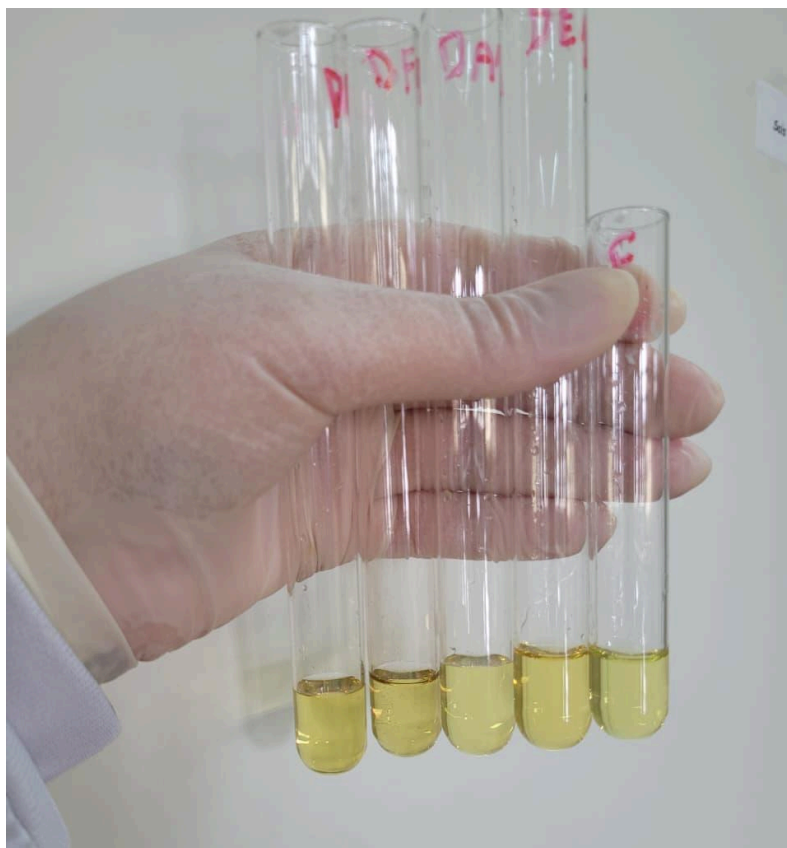
3.1 ANÁLISES DIPIRONA

3.1.1 Análise organoléptica

Nos tempos de avaliação 0, 15, 30 e 45 dias não foram observadas alterações organolépticas (cor, odor, precipitação/turvação) perceptíveis para as amostras DTA, DF, DA e DE. A FIGURA 3 demonstra o aspecto visual das amostras analisadas no tempo de 45 dias, onde observa-se que todas as características se mantiveram em relação ao início do teste.

Estudos realizados por SILVA, *et. al.*, 2011, demonstraram que em temperatura 50°C e acondicionamento em embalagens de polietileno a partir de 30 dias houve alteração na coloração da solução de dipirona, diferente do presente estudo, onde foi utilizado dosadores orais de polipropileno atóxico, sem alteração de cor.

Figura 3: Amostras DTA, DF, DA, DE e frasco original, respectivamente, em 45 dias



Legenda: (DTA) Dipirona em temperatura ambiente em dosador oral transparente; (DF) Amostras em temperatura ambiente e em dosador com fotoproteção; (DA) Amostras em dosador transparente e envoltas por papel alumínio; (DE) Amostras em dosador transparente em estufa à 35-40°C.

Fonte: A autora.

3.1.2 Determinação do pH

Conforme a Farmacopeia Brasileira de 2019, o pH da solução oral de dipirona deve estar entre 5,5 a 7, as amostras DTA, DF, DA, DE e frasco se mantiveram dentro do recomendado durante os 45 dias, como podemos ver na tabela 1.

Tabela 1: pH solução oral de dipirona monoidratada 500mg/mL nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias

TEMPO (DIAS)	pH DIPIRONA				
	(DTA)	(DF)	DA	DE	FRASCO
0	6,17	6,17	6,17	6,17	6,17
15	6,05	6,08	6,04	6,05	6,0
30	6,07	6,07	6,01	5,95	5,96
45	6,05	6,06	5,93	5,86	5,94

Legenda: (DTA) Dipirona em temperatura ambiente em dosador oral transparente; (DF) Amostras em temperatura ambiente e em dosador com fotoproteção; (DA) Amostras em dosador transparente e envoltas por papel alumínio; (DE) Amostras em dosador transparente em estufa à 35-40°C.

Fonte: A autora.

O pH das amostras de dipirona DTA, DF, DA e DE manteve-se estável nos períodos de análise. Estudos realizados por SILVA, *et. al.*, 2011, demonstraram estabilidade em temperaturas de 50°C em frascos de vidro e de polietileno em 15 dias, porém a partir de 30 dias houve alteração de cor e redução do pH ao acondicionamento em polietileno e temperatura de 50°C.

3.1.3 Doseamento

A partir dos valores obtidos com as 5 diluições da matéria-prima em ácido clorídrico 0,1 M, obteve-se uma equação da reta $y=0,0254x-0,0025$, através da análise de regressão linear, e um R igual a 0,999.

Conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 2019, as amostras de solução oral de dipirona devem conter, no mínimo 95,0% e no máximo 110,0%, do teor de princípio ativo.

Durante todo o período de estudo as amostras se mantiveram estáveis, mantendo o teor de princípio ativo, conforme demonstrado na tabela, sem apresentar alteração de coloração, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 2019.

Tabela 2: Teor de princípio ativo nas soluções orais de dipirona monoidratada 500mg/mL em porcentagem, nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias

TEMPO	DOSEAMENTO DIPIRONA				FRASCO ORIGINAL
	DTA	DF	DA	DE	
0	104%	104%	104%	104%	104%
15	110%	105%	110%	114%	108%
30	107%	102%	108%	113%	105%
45	112%	111%	97%	110%	100%

Legenda: DTA: dipirona em temperatura ambiente em dosador oral transparente; DF: amostras em temperatura ambiente e em dosador com fotoproteção; DA: amostras em dosador transparente e envoltas por papel alumínio; DE: amostras em dosador transparente em estufa à 35-40°C.

Fonte: A autora.

Podemos verificar na tabela 2, alguns pontos apresentaram teor de princípio ativo superior à 110%, acima do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 2019, isto se dá pelo fato de o método de espectrofotometria UV-Vis para doseamento de solução oral de dipirona apresentar algumas limitações, como volume pequeno de pipetagem, solução viscosa, entre outros, porém como o presente estudo apresenta a finalidade de verificar redução do teor de princípio ativo durante o teste este fato não influenciou nos resultados.

FORTUNATO e SANTOS em um estudo de fotoestabilidade de soluções orais de dipirona fracionadas em dosador oral verificaram que após 30 dias de análise os

medicamento de referência em dosadores orais com fotoproteção, apresentou teores de dipirona dentro do preconizado. Em contrapartida, os medicamentos genéricos e similar apresentaram teor do princípio ativo inferior ao preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 2019, mínimo de 95% de teor de princípio ativo, nas amostras do frasco original, em dosador oral sem fotoproteção e em dosador oral com fotoproteção.

3.2 ANÁLISES PARACETAMOL

3.2.1 Análise organoléptica

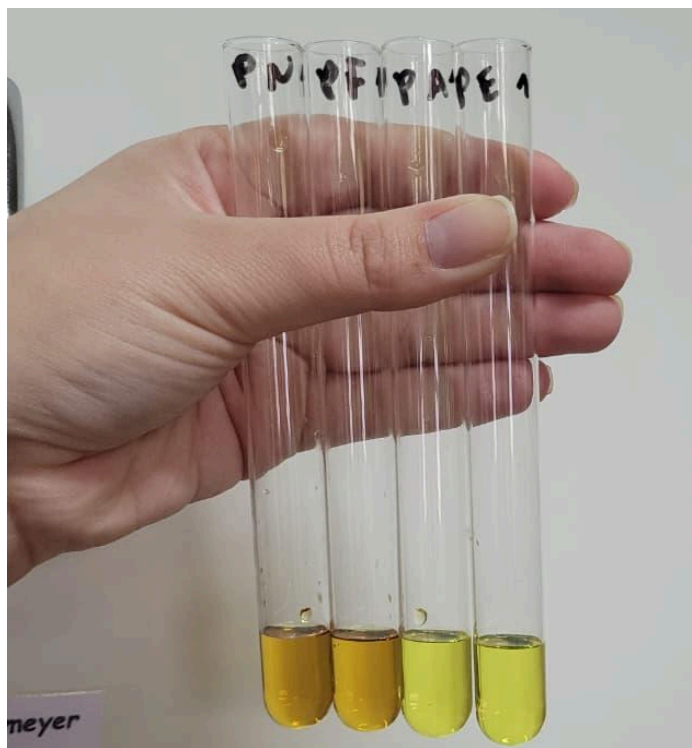
As amostras de paracetamol PTA, PF, PA e PE não sofreram alterações de precipitação e turvação nos tempos de análise 0, 15, 30 e 45 dias. Porém, conforme ilustra a figura 4, em 15 dias foi perceptível a alteração de coloração para amarelo âmbar em 33,33% dos dosadores orais das amostras PTA e em 22,22% dos dosadores orais das amostras PF. A partir de 30 dias todas as amostras de PTA e PF alteraram a coloração para amarelo âmbar, podemos ver na figura 5 a mudança de coloração presente nas amostras PTA e PF.

Figura 4: Amostras PTA, PF e PA em 15 dias



Fonte: A autora.

Figura 5: Amostras PTA, PF, PA e PE, respectivamente em 30 dias



Legenda: (PTA) Amostras de paracetamol em temperatura ambiente em dosador oral transparente; (PF) Amostras em temperatura ambiente e em dosador com fotoproteção; (PA) Amostras em dosador transparente; (PE) Envoltas por papel alumínio e amostras em dosador transparente em estufa à 35-40°C.

Fonte: a autora.

Os grupos PA e PE não apresentaram alteração de coloração ao longo do estudo, como podemos ver na tabela 3. Isto pode se dar pelo fato de as amostras PTA e PF estarem expostas diretamente à luz continuamente, já as amostras PA e PE ficaram acondicionadas ao abrigo da luz, visto que as amostras presentes na estufa ficaram ao abrigo da luz, de modo que a luz da estufa só era acionada ao abrir a porta da estufa.

Tabela 3: Análise organoléptica das amostras de solução oral de dipirona monoidratada 500mg/mL, nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias

Análise organoléptica paracetamol			
PTA			
TEMPO	COR	TURVAÇÃO	PRECIPITAÇÃO
0	Amarelo escuro	Sem	Sem

	Amarelo		
15	escuro/Âmbar	Sem	Sem
30	Âmbar	Sem	Sem
45	Âmbar	Sem	Sem
PA			
TEMPO	COR	TURVAÇÃO	PRECIPITAÇÃO
0	Amarelo escuro	Sem	Sem
15	Amarelo escuro	Sem	Sem
30	Amarelo escuro	Sem	Sem
45	Amarelo escuro	Sem	Sem
PF			
TEMPO	COR	TURVAÇÃO	PRECIPITAÇÃO
0	Amarelo escuro	Sem	Sem
	Amarelo		
15	escuro/Âmbar	Sem	Sem
30	Âmbar	Sem	Sem
45	Âmbar	Sem	Sem
PE			
TEMPO	COR	TURVAÇÃO	PRECIPITAÇÃO
0	Amarelo escuro	Sem	Sem
15	Amarelo escuro	Sem	Sem
30	Amarelo escuro	Sem	Sem
45	Amarelo escuro	Sem	Sem

Legenda: PTA: amostras de paracetamol em temperatura ambiente em dosador oral transparente; PF: amostras em temperatura ambiente e em dosador com fotoproteção; PA: amostras em dosador transparente; PE: envoltas por papel alumínio e amostras em dosador transparente em estufa à 35-40°C.

Fonte: A autora.

A fim de verificar se a alteração de cor estava ligada à degradação do paracetamol, foi realizada varredura em espectrofotômetro UV-VIS no comprimento de onda dos produtos de degradação do paracetamol, 4-aminofenol 280 nm e p-nitrofenol 400 nm, a fim de verificar se a alteração de cor está ligada à degradação do paracetamol.

Ao final da varredura pode-se verificar que não houve degradação do princípio ativo em comparação à amostra original do frasco. Porém pode-se notar o sinal do corante, resultando em falta de estabilidade do corante em relação a luz que ocasionou a alteração de cor para amarelo âmbar, pois o corante utilizado nas soluções de paracetamol do laboratório Natulab é o amarelo de quinolina, um composto que quando exposto à radiação UV prolongada sofre degradação. Desta forma, a solução oral de paracetamol após o fracionamento apresenta validade inferior à 15 dias, quando exposto à luz UV,, visto que em 15 dias 33,33% das amostras de solução oral de paracetamol expostos à luz em dosadores sem fotoproteção e 22,22% das amostras de solução oral de paracetamol em dosadores fotoprotetores apresentaram alteração em sua formulação, sendo reprovados no teste de estabilidade.

3.2.2 Determinação do pH

Conforme a Farmacopeia a faixa de pH recomendada é de 3,8 a 6.5. As medições de pH das soluções orais de paracetamol mantiveram-se dentro da faixa recomendada nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias.

Tabela 4: pH das amostras de solução oral de paracetamol 200mg/mL, nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias

TEMPO	pH PARACETAMOL				
	PTA	PF	PA	PE	FRASCO ORIGINAL
0	5,63	5,63	5,63	5,63	5,63
15	5,27	5,193	5,39	5,31	5,00
30	5,11	5,05	5,29	5,34	5,11

45	4,98	4,87	5,30	5,28	5,11
----	------	------	------	------	------

Legenda: PTA: amostras de paracetamol em temperatura ambiente em dosador oral transparente; PF: amostras em temperatura ambiente e em dosador com fotoproteção; PA: amostras em dosador transparente; PE: envoltas por papel alumínio e amostras em dosador transparente em estufa à 35-40°C.

Fonte: a autora.

Podemos verificar que mesmo com a alteração de cor das amostras presentes nos dosadores PF e PTA o pH se manteve estável. Estudos realizados por DIAS (2018) com solução de paracetamol de diferentes marcas revelou resultados de pH inferiores ao encontrado no presente estudo, porém dentro do preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 2019 demonstrando estabilidade do princípio ativo.

3.2.3 Doseamento

A partir dos valores obtidos com as 5 diluições da matéria-prima em álcool metílico e ácido clorídrico 0,1 M, obteve-se uma equação da reta $y=0,0716x+0,0759$, através da análise de regressão linear, e um R igual a 0,9911.

A Farmacopeia Brasileira de 2019, determina que a solução oral de paracetamol contenha no mínimo 90% e no máximo 110% de teor de paracetamol. Podemos ver na tabela 5 abaixo os resultados do doseamento obtidos com as amostras no tempo 0, 15, 30 e 45 dias.

Tabela 5: Doseamento do teor de princípio ativo nas amostras de solução oral de paracetamol 200mg/mL, nos tempos 0, 15, 30 e 45 dias

TEMPO	DOSEAMENTO PARACETAMOL				
	PTA	PF	PA	PE	FRASCO ORIGINAL
0	107%	107%	107%	107%	107%
15	105%	104%	110%	108%	109%
30	105%	100%	110%	109%	109%
45	98%	90%	92%	96%	106%

Legenda: PTA: amostras de paracetamol em temperatura ambiente em dosador oral transparente; PF: amostras em temperatura ambiente e em dosador com fotoproteção; PA: amostras em dosador

transparente; PE: envoltas por papel alumínio e amostras em dosador transparente em estufa à 35-40°C.

Fonte: a autora.

Os resultados obtidos demonstram que as soluções orais de paracetamol se mantiveram dentro do preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 2019, porém na amostra PF o teor de paracetamol apresentou redução de 17% com 45 dias, se encontrando no nível limítrofe de teor de paracetamol necessário para ser aceito.

DIAS analisou comprimidos e solução oral de dipirona diferentes laboratórios produtores de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju-SE, a fim de verificar a qualidade dos mesmos, obteve resultados de teor de paracetamol nas soluções orais em seu estudo, entre 96 e 100%, valores semelhantes aos obtidos no presente estudo.

Durante todo o período de teste as soluções orais de paracetamol mostraram estabilidade do princípio ativo, conforme o limite de teor do princípio ativo estipulado na Farmacopeia Brasileira de 2019, 90-110%, demonstrando que mesmo com a alteração de coloração da formulação o princípio ativo se manteve estável sem ocorrer degradação do mesmo.

4 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a solução oral de dipirona apresentou estabilidade nos dosadores orais durante os 45 dias de testes, não apresentando alterações organolépticas, pH e teor do princípio ativo.

A solução oral de paracetamol apresentou alteração de coloração a partir de 15 dias após o fracionamento em dosadores orais quando exposto à luz UV, mesmo em dosadores fotoprotetores, desta maneira podemos verificar que fármacos que possuem componentes da formulação fotossensíveis, como o paracetamol, devem apresentar validade inferior à 30 dias quando fracionados em dosadores orais, ou apresentar armazenamento em locais protegidos da luz.

O estudo demonstrou que a luz UV é um fator extremamente importante quando falamos em estabilidade de fármacos, mesmo quando expostos a temperaturas de 35-40°C a solução oral de paracetamol apresentou estabilidade e não houve alteração de coloração ou perda de teor do princípio ativo, em contrapartida quando expostos à luz UV contínua houve alteração de coloração.

Desta maneira, as soluções orais quando fracionadas em dosadores orais devem apresentar cuidado superior quando comparados ao armazenamento em frascos originais, manter ao abrigo da luz ou reduzir o tempo de validade. O presente estudo demonstra a importância da realização de testes ao longo do prazo de validade estabelecido após o fracionamento em dosadores orais.

5 REFERÊNCIAS

ANVISA. FARMACOPEIA BRASILEIRA 6ª EDIÇÃO. Volume II - Monografias. Insumos Farmacêuticos e Especialidades. Brasília, 2019.

ANVISA. MEDICAMENTOS – GUIA DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019.

ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº18, 6 de novembro de 2019.

BICALHO, A. B.; SILVA, S. F.; LOPES, M. L. S.; SOARES, A. F. Análise de qualidade por doseamento espectrofotométrico ultravioleta (UV-VIS) e titulação por oxirredução de dipirona sódica comprimidos 500 mg. **Revista Científica de Faminas**, Muriaé, v.12, n.2, p. 15-26, 2017.

BRASIL. RESOLUÇÃO - RE Nº 1, DE 29 DE JULHO DE 2005.

DIAS, W. W. A. **Controle de qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju - SE**. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2018.

FAYGA, J. E.; et. al. Sistema de distribuição de medicamentos em ambiente hospitalar. InterfacEHS – Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade Vol. 14 no 1 – Julho de 2019, São Paulo: Centro Universitário Senac ISSN 1980-0894.

FORTUNATO, A. P.; SANTOS, L. R. **Estudo de fotoestabilidade de soluções orais de dipirona fracionadas em Oralpack**. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2012.

MARTINS, E. S. et. al. UNITARIZAÇÃO DE DOSES EM FARMÁCIA HOSPITALAR. Infarma, v.24, nº 4/6, 2012.

MEIRELES, L. M. A. Estabilidade de medicamentos: Estado da arte. Revista Eletrônica de Farmácia, São Pedro, Teresina, PI, 2014.

PAES DE ALMEIDA, B.B. **Estabilidade de medicamentos: revisão e sintetização das legislações e dos requisitos mínimos para registros de medicamentos no Brasil.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia-Bioquímica) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

SANTOS, G.S.; SIMÕES, A. A.; COELHO, I. M. L.; SILVA, M. L. S.; TOLEDO, L. A. K. Impacto das atividades desenvolvidas no setor de Farmacotécnica Hospitalar em um Hospital Universitário. JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA, [S. l.], v. 1, n. s.2, 2023. DOI: 10.22563/2525-7323.2022.v1.s2.p.44.

SILVA, J. R., et. al. COMPARAÇÃO DA ESTABILIDADE DA DIPIRONA SÓDICA SOLUÇÃO ORAL EM FRASCO DE VIDRO E POLIETILENO. Ensaios e Ciência: Ciências Agrárias, Biológicas e da Saúde • Vol. 15, Nº. 6, Ano 2011 • p. 63-83.

SOARES, I. A. C. DOSAGEM E ESTABILIDADE DE FORMAS FARMACÊUTICAS FRACIONADAS - REVISÃO. Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Coimbra, 2021.