

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

EXPERIMENTAÇÃO EM AULAS DE FARMACOTÉCNICA: AVALIAÇÃO VISUAL E MONITORAMENTO DO pH DE SOLUÇÕES DE DIPIRONA

Icaro Siqueira Casagrande¹, Leonardo Bindelli Verly¹, Vinicius Valadão
Machado de Carvalho¹, Vitória Ribeiro Mantovanelli², Janaína Cecília Oliveira
Villanova²

¹Departamento de Farmácia e Nutrição (DFN), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES),
Alegre, ES, Brasil, icaro.casagrande@hotmail.com, leonardo.verly@edu.ufes.br,
vinicius.v.carvalho@edu.ufes.br .

²Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos (LDPF), Universidade Federal do
Espírito Santo (UFES), Alegre, ES, Brasil, vitoriarmantovanelli@hotmail.com,
pharmacotecnica@yahoo.com.br .

Resumo

A dipirona sódica mono-hidratada é um insumo farmacêutico ativo incorporado em diferentes formas farmacêuticas, amplamente utilizadas no Brasil. O correto armazenamento é um dos fatores que interferem na estabilidade dos medicamentos. O presente trabalho teve como objetivo avaliar, através de análise visual e do monitoramento do pH, a ocorrência de alterações em amostras de uma solução de dipirona sódica armazenada em diferentes condições de temperatura (ambiente e refrigeração) e exposta à luz solar direta, durante 16 dias. A partir dos resultados encontrados foi possível concluir que as condições de armazenagem da solução de dipirona exerceram influência nas variações de pH e cor. A experimentação foi uma estratégia pedagógica utilizada para complementar conteúdos sobre *embalagem e estabilidade*, na disciplina Farmacotécnica I (DFN10178), ofertada para o curso de Farmácia da UFES, campus de Alegre. A realização da atividade propiciou o estabelecimento de correlação entre os resultados das observações ao conteúdo teórico de ministrado.

Palavras-chave: pH. Degradação química. Embalagem. Estabilidade.

Área do Conhecimento: Ciências da saúde. Farmácia.

Introdução

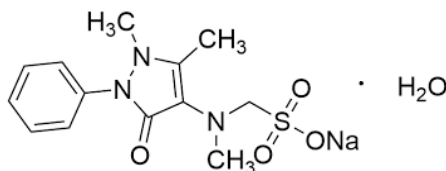
Medicamentos isentos de prescrição (MIPs) são aqueles para os quais não há necessidade de receita para a compra, diferentemente daqueles que requerem prescrição por profissionais habilitados (ROZENFELD; PEPE, 1992; MOITA *et al.*, 2022). A dipirona ou metamizol é um insumo farmacêutico ativo (IFA) encontrado em diferentes formas farmacêuticas tais como solução (oral e injetável), xarope, comprimido, cápsula e supositórios, que figura entre os MIPs mais comercializados no país (PASSONI, 2017). Estudo realizado por Silva *et al.* (2016) apontaram que a dipirona é o segundo medicamento mais utilizado na prática da automedicação, representando 22% da escolha dos usuários. O IFA pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), com propriedades analgésicas e antipiréticas (RANG *et al.*, 2016).

A dipirona é um derivado sintético das pirazolonas (Figura 1), sendo empregada para a manufatura de medicamentos, na forma do sal sódico mono-hidratado, encontrado na forma de pó cristalino quase branco, solúvel em água e em metanol, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio (BRASIL, 2019). A solubilidade em água da dipirona sódica mono-hidratada é de 5,8 mg/mL. O IFA é suscetível à oxidação e hidrólise, o que pode comprometer a estabilidade das formas de apresentação líquidas, principalmente. A dipirona em solução é facilmente hidrolisada e oxidada à diferentes metabólitos, sendo a degradação acentuada em valores de pH ácido e diminuída em valores de 4,5 e 6,8 (EDDINE *et al.*, 1982; FABRE *et al.*, 1982; ESTEVES, 2019). Entre os fatores que favorecem a degradação se destacam temperatura, umidade, luz, calor, presença de

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

metais pesados na água utilizada como veículo, tipo de material utilizado nas embalagens, entre outros (DIOGO, 2003).

Figura 1 – Fórmula estrutural da dipirona sódica mono-hidratada.



Fonte: Toronto Research Chemical (2023).

A fim de contribuir para a oferta dos conteúdos *embalagem* e *estabilidade* de IFAs e medicamentos no contexto da disciplina Farmacotécnica I (DFN10178), ofertada para o curso de Farmácia da UFES, campus de Alegre, foi proposta a realização de diferentes experimentos a serem realizados em ambiente domiciliar, com medicamentos disponíveis comercialmente. Aulas e atividades práticas que envolvem a realização de experimentos oportunizam aos discentes a verificação e a comprovação de conceitos apresentados nas aulas teóricas, favorecendo a construção do conhecimento e o atendimento às finalidades do ensino. Adicionalmente, a experimentação é um recurso pedagógico motivador, que pode contribuir para despertar nos discentes o interesse pela pesquisa (TRAZZI; GARCIA; SILVA, 2012; COSTA-OLIVEIRA *et al.*, 2022). Portanto, o presente trabalho objetivou avaliar a presença de instabilidades em solução de dipirona sódica mono-hidratada disponível comercialmente, exposta a diferentes condições de armazenamento, mediante análises visuais e da variação do pH ao longo de 16 dias.

Metodologia

Para a realização do trabalho foram adquiridos 6 frascos de solução de dipirona, pertencentes a um mesmo lote (030210), dentro do período de validade para uso dos produtos (Figura 2). Para garantir o anonimato do fabricante, referências relacionadas à marca foram omitidas. O conteúdo dos frascos foi aliqotado, de forma aleatória, em 18 frascos de vidro transparente e com tampa de borracha, contendo 8 mL da solução de dipirona cada. Em seguida, nove frascos, foram escolhidos de forma aleatória, para análise visual e outros nove para o monitoramento de pH. Para ambas as análises, 3 frascos foram envolvidos em papel alumínio e foram deixados sob refrigeração ($4^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$), 3 frascos foram envolvidos com papel alumínio e foram deixados em condição ambiente (15° a 30°C) e, outros 3 frascos, sem papel alumínio, foram expostos à luz solar direta em condição ambiente (15° a 30°C). As análises foram realizadas entre os dias 10 e 26 de julho de 2023, no Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos (LDPF) do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde (CCENS), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Figura 2 – Embalagem primária e secundária do medicamento adquirido comercialmente.



Fonte: Os autores (2023).

A avaliação do pH das amostras foi realizada empregando potenciometria direta, em aparelho de pH digital de bancada (Gehaka, modelo PG2000) previamente calibrado. O eletrodo foi inserido

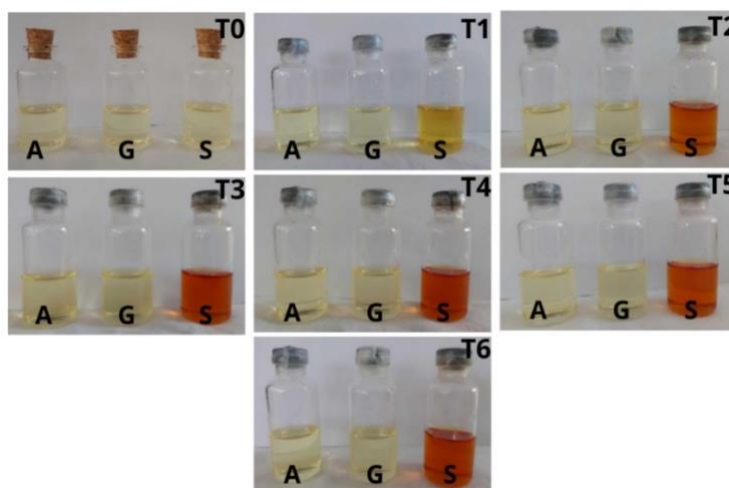
A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

diretamente nas amostras, em temperatura ambiente. As medidas foram tomadas em triplicata e foi utilizada estatística descritiva para análise dos resultados, expressos como a média e o desvio padrão. A adequação do pH às especificações farmacopeicas foi avaliada. Na análise visual das amostras, foi feito o registro fotográfico dos frascos, sendo que as imagens foram tomadas no mesmo intervalo de tempo em que os valores do pH foram medidos.

Resultados

Na Figura 3 são apresentadas as imagens obtidas após abertura dos frascos (T0) e nos demais tempos do estudo, 2 dias (T1), 7 dias (T2), 9 dias (T3), 11 dias (T4), 14 dias (T5) e 16 dias (T6). Na Tabela 1 são apresentados os valores do pH observados nos mesmos períodos.

Figura 3 – Registro fotográfico das amostras ao longo do experimento.



A = condição ambiente; G = sob refrigeração; S = luz solar direta.

Fonte: Os autores, 2023.

Tabela 1 – Valores médios do pH determinados durante o período de estudo.

Tempo	Valores do pH		
	Condição ambiente	Sob refrigeração	Luz solar direta
T0	6,52 (± 0,00)	6,43 (± 0,00)	6,58 (± 0,00)
T1	6,77 (± 0,01)	6,42 (± 0,01)	6,80 (± 0,01)
T2	6,43 (± 0,03)	6,32 (± 0,01)	6,98 (± 0,01)
T3	6,42 (± 0,03)	6,28 (± 0,03)	7,01 (± 0,03)
T4	6,48 (± 0,03)	6,33 (± 0,02)	6,86 (± 0,05)
T5	6,46 (± 0,02)	6,25 (± 0,00)	6,84 (± 0,02)
T6	6,49 (± 0,01)	6,12 (± 0,02)	6,99 (± 0,03)

Fonte: Os autores, 2023.

Discussão

Segundo Eddine *et al.* (1982) e Fabre *et al.* (1982), na forma sólida, a dipirona pode ser oxidada à 4-formilaminoantipirina e em solução ácida, a dipirona é transformada em 4-formilmetilaminoantipirina. Em solução neutra, pode haver formação de hidroximetano sulfonato de sódio e 4-metilaminoantipirina (MAA), sendo que este último composto pode ser oxidado e hidrolisado por duas vias possíveis, com formação de compostos intermediários tais como 4-aminoantipirina, iminobis-antipirina e bis-metilantipirinilmetano. Outro possível composto de degradação da dipirona observado em casos de armazenamento prolongado, foi identificado como 4-hidroxi-antipirina. A 4-metilaminoantipirina e a 4-aminoantipirina são os principais produtos de degradação encontrados em soluções de dipirona.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Instabilidades nos medicamentos podem ser detectadas visualmente mediante mudanças no aspecto, tais como cor, odor, gosto ou textura, separação de fases, formação de grumos, precipitação, entre outras (SERAFIM *et al.*, 2007). A descrição da cor, juntamente com outras características organolépticas, se destina à avaliação preliminar da integridade e da ausência de alterações ou adulterações nos medicamentos (BRASIL, 2019). Para os produtos acabados, a cor é um atributo importante pois é o primeiro a ser percebido pelo consumidor, influenciando na aceitação ou não do produto (BOSCOLO *et al.*, 2020). Portanto, alterações na cor de um produto podem indicar a ocorrência de instabilidades, inclusive, de reações químicas com possibilidade de formação de compostos de degradação (BOSCOLO *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2021). A oxidação resulta na degradação de diversas moléculas, alterando as características organolépticas do fármaco, este processo acontece devido a exposição do frasco à luz solar e também pela variação de temperatura. Já o processo de fotólise se inicia após a absorção de radiação ultravioleta, que por ser muito energética acaba propiciando a clivagem das ligações químicas, ocorrendo a degradação da molécula do fármaco (TERRA *et al.*, 2020). Em ambos os casos, pode ou não ocorrerem mudanças na cor.

No presente trabalho, o acompanhamento da análise visual e da mudança de cor durante o período de estudo indica que as amostras de solução de dipirona mantidas sob diferentes condições, durante 16 dias, sofreram alterações, especialmente aquelas expostas à luz solar direta. Observou-se que nos frascos mantidos sem o alumínio, expostos à luz, houve escurecimento da solução de dipirona, que passou de amarelo-claro à marrom-caramelo, não sendo possível afirmar que nos demais frascos houve variação da cor.

No que diz respeito ao pH, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2019), soluções orais de dipirona devem apresentar pH entre 5,5 e 7, devendo ser acondicionadas em recipientes bem fechados, entre 15 e 30° C, protegidas da luz. A análise dos resultados do pH mostra que os menores valores de pH foram observados para as amostras mantidas sob refrigeração, com valores entre 6,12 e 6,43, sendo notada uma pequena diminuição ao longo do tempo. Nas amostras mantidas em condições ambientais, o valor do pH variou de 6,42 a 6,77, sendo observado um pequeno aumento durante os 16 dias. Por outro lado, nas amostras expostas à luz solar direta, foi observada a maior variação, com valores entre 6,58 a 7,01, sendo este último fora do limite farmacopeico para o produto final. As alterações do pH corroboram as variações de coloração, que foram mais intensas na amostra exposta a luz. Os resultados do pH medidos para as diferentes condições não foram comparadas entre si e o nível de significância não foi estabelecido. A comprovação da formação e indicação do produto de degradação formado requer a execução de análises com maior seletividade, tais como cromatografia de alta eficiência.

A partir dos resultados encontrados neste trabalho é possível concluir que as condições de armazenagem da dipirona, nomeadamente, exposição à luz solar direta e temperatura de armazenagem (ambiente e sob refrigeração), exerceram influência no pH e na mudança de cor avaliada visualmente. De forma semelhante, Silva *et al.* (2011) estudaram a existência de alterações em soluções orais de dipirona, armazenadas originalmente em frascos de polietileno e vidro âmbar, mantidas em estufa (50° ± 2° C) durante 90 dias. Segundo os autores, as variações na cor, no pH e no teor do IFA foram maiores nos produtos armazenados em frascos de polietileno, sendo observado escurecimento e coloração marrom-caramelo nos produtos envasados em frascos de polietileno expostos ao calor. Guimarães *et al.* (2018) pesquisaram a existência de degradação em amostras de solução de dipirona (referência e similar) mantidas abertas, durante 130 dias. Os autores observaram que, ao final do estudo, houve redução do teor do IFA em cerca de 14 e 29% para o produto referência e similar, respectivamente, mantidos abertos e expostos à luz. Apolinário e Moscatto (2022) pesquisaram a existência de produtos de degradação em soluções de dipirona de uso injetável fabricadas em um laboratório farmacêutico nacional e notaram que o limite especificado pela indústria foi extrapolado e que as especificações internas deveriam ser aumentadas, uma vez que não houve alteração no perfil de citotoxicidade do produto analisado.

No que diz respeito à experimentação no contexto da oferta de conteúdos da disciplina Farmacotécnica I, as observações feitas com a realização do experimento facilitaram o entendimento da importância das condições de armazenagem na estabilidade dos produtos farmacêuticos. Para Silva (2016), o processo de aprendizagem de conteúdos conceituais e procedimentais é enriquecido pela realização de atividades de experimentação, de caráter investigativo, quando comparadas às

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

estratégias de caráter expositivo e dialogado e que envolvem somente demonstração, favorecendo o papel ativo dos discentes em seus contextos formativos.

Conclusão

A partir dos resultados é possível concluir que as condições de armazenagem da solução de dipirona exerceram influência nas variações de pH e cor. A realização da atividade propiciou o estabelecimento de correlação entre os resultados das observações ao conteúdo teórico de ministrado acerca de embalagem e estabilidade de produtos farmacêuticos.

Referências

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6ª ed. Brasília: ANVISA. 2019.

APOLINÁRIO, R. Q.; MOSCATTO, J. A. Estudo de produtos de degradação de dipirona injetável em análise de estabilidade: Um relato de caso. **Tópicos Especiais em Ciências da Saúde: teoria, métodos e práticas** 5, v. 1, n. 5, p. 361-369, 2022.

BOSCOLO, Oriana *et al.* Formulation and stability study of omeprazole oral liquid suspension for pediatric patients. **Hospital Pharmacy**, v. 55, n. 5, p. 314-322, 2020.

COSTA-OLIVEIRA, C. *et al.* Metodologia ativa de aprendizagem aplicada a curso de farmácia: Instrumentos para o ensino com ênfase em farmacotécnica e tecnologia farmacêutica. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 34, n. 3, p. 230-239, 2022.

DIOGO, A. N. M. **Dipirona: segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais**. 2003. 80 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2003.

EDDINE, N. H. *et al.* Stability indicating assay for dipyrone. Part II. Separation and quantitative determination of dipyrone and its degradation products by high-performance liquid chromatography. **Analyst**, v. 107, n. 1270, p. 67-70, 1982.

ESTEVES, V. S. D. **Bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) no cenário regulatório brasileiro e mundial: uma análise a partir do estudo de bioisenção da dipirona sódica comprimido simples 500mg**. 2019. 146p. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz.

FABRE, H. *et al.* Stability indicating assay for dipyrone. Part I. Separation and quantitative determination of dipyrone and its degradation products by thin-layer chromatography. **Analyst**, v. 107, n. 1270, p. 61-66, 1982.

GUIMARÃES, A. C. S. *et al.* Estudo da estabilidade química do princípio ativo da dipirona na forma líquida. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 25, n. 2, 2018.

MOITA, A. L. S. V. *et al.* Estudo comparativo entre os analgésicos MIP mais vendidos: dipirona sódica, paracetamol e ácido acetilsalicílico. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v.5, n.11, p. 443-454, 2022.

PASSONI, M. T. **Efeitos da dipirona na esteroidogênese e nas atividades (anti)androgênicas mediadas por receptores *in vitro* e *in vivo***. 2017. 87 p. Tese (Mestrado em Farmacologia) - Setor de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná, 2017.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

RANG, H. P. *et al.* **RANG & DALE Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2016.

RODRIGUES, B. T. F. *et al.* Estudo sobre a estabilidade do princípio ativo da dipirona sódica. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 36, n. 1, 2021.

ROZENFELD, S.; PEPE, V. L. E. **Guia Terapêutico Ambulatorial**. Porto Alegre: Artes Médicas. 1992.

SERAFIM, Eliana Ometto Pavan *et al.* Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 127-135, 2007.

SILVA, F. A. *et al.* Estudo sobre a automedicação no uso de anti-inflamatórios não esteroides na cidade de Valparaíso de Goiás. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n.5, p. 142-153, 2016.

SILVA, J. R. *et al.* Comparação da estabilidade da dipirona sódica solução oral em frasco de vidro e polietileno. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 15, n. 6, 2011.

SILVA, V. G. **A importância da experimentação no ensino de química e ciências**. Orientadora: Prof. Dr^a Silvia Regina Zuliani. 42f. TCC (Graduação) – Curso de Licenciatura em Química, Universidade Estadual Paulista, Bauru, 2016.

TERRA, S. D. V. *et al.* Fotodegradação de dipirona por catálise heterogênea empregando TiO₂/UV. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. 25, 2020.

TRAZZI, P. S. S.; GARCIA, J. F. M.; SILVA, M. A. J. Ensinar e aprender em Ciências e Biologia: a experimentação em foco. **Práticas Experimentais Investigativas em Ensino de Ciências**, v. 1, p. 1-224, 2012.