



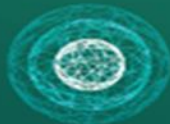
Cadernos de Pesquisa

VOLUME 1, NÚMERO 4 | 2024

**PESQUISAS E DESENVOLVIMENTO EM PROCESSOS
QUÍMICOS: APLICAÇÕES DO CONHECIMENTO DA
QUÍMICA EM PRODUTOS E TECNOLOGIA DE PONTA**

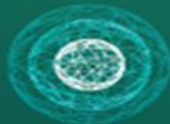


FAMA
Faculdade Metropolitana de Anápolis



● **CADERNOS DE PESQUISA** ●

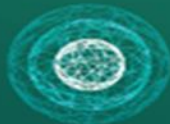
FACULDADE METROPOLITANA DE ANÁPOLIS – FAMA



CADERNOS DE PESQUISA

FACULDADE METROPOLITANA DE ANÁPOLIS – FAMA

Com periodicidade semestral, o periódico *Cadernos de Pesquisa* publica trabalhos originais, inéditos, com mérito científico, que contribuam para o estudo das diversas áreas do conhecimento associado às atividades de pesquisa desenvolvidas por professores e estudantes dos cursos de graduação e pós-graduação oferecidos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA. O objetivo é possibilitar a integração acadêmica e o intercâmbio científico e institucional. Os Cadernos de Pesquisa adotam a versão *on-line*, em sistema de publicação continuada de textos completos, resumos expandidos e resumos simples. Recomendamos aos autores a leitura atenta das Diretrizes aos Autores antes de submeterem seus trabalhos aos Cadernos de Pesquisa.



CORPO EDITORIAL

EDITORES

Paula Leticia de Melo Souza
Alline Emannuele Chaves Ribeiro

COORDENAÇÃO GERAL

Reinan de Oliveira da Cruz

COORDENAÇÃO DA EDIÇÃO

Reinan de Oliveira da Cruz
Paula Leticia de Melo Souza
Alline Emannuele Chaves Ribeiro

CONSELHO EDITORIAL

Aline Oliveira Colombo
Alline Emannuele Chaves Ribeiro
Carlos Eduardo Bento Barbosa
Elaine Ferreira de Oliveira
Emerson Adriano Sill
Getulio Gomes Junqueira
Hans Muller Silva Oliveira
Hélio Almeida De Paula
Lorena Lisita Inácio Teodoro
Lucas Pedro Do Nascimento
Luciana Dias Guimarães
Márcio Martins De Lima
Paula Leticia De Melo Souza
Paula Lopes Dos Santos
Rafael Batista Ferreira
Rafael Choze
Tiago José Duarte Rézio

REVISÃO

Alline Emannuele Chaves Ribeiro
Elaine Ferreira de Oliveira
Paula Letícia de Melo Souza

ASSESSORIA DE COMUNICAÇÃO

Ana Paula Fernandes de Melo

CADERNOS DE PESQUISA

Faculdade Metropolitana de Anápolis | FAMA
Av. Fernando Costa, 49 - Vila Jaiara - St. Norte, Anápolis - GO, 75.064-780
Telefone: (62) 3310-0000



Ficha Catalográfica
Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

F143c Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA

Caderno de Pesquisa: Pesquisas e Desenvolvimento em Processos Químicos: Aplicações do Conhecimento da Química em Produtos e Tecnologia de Ponta. / Alline Emannuele Chaves Ribeiro, Paula Letícia de Melo Souza, Reinan de Oliveira da Cruz (coordenadores) – v.1, n.4 – Anápolis: Faculdade Metropolitana de Anápolis, 2024.

163 p.

Formato PDF

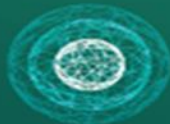
Inclui Referências bibliográficas

ISBN: 978-65-01-05580-0

1.Processos Químicos 2. Pesquisa científica I. Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA II.RIBEIRO, Alline Emannuele Chaves III. SOUZA, Paula Letícia de Melo IV. CRUZ, Reinan de Oliveira da V. Título.

CDU – 66.02:001

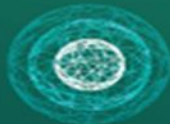
Ficha elaborada pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA
Bibliotecária: Christiani Lourdes Melo Newar – Faculdade FAMA | CRB1-3603.



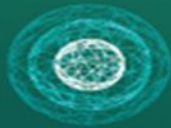
SUMÁRIO

ARTIGOS

- Susceptibilidade de formação de nitrosaminas no medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida em comprimido: revisão teórica** 07
Welingtha Sanches de Oliveira, Alline Emannuele Chaves Ribeiro
- Alternativas para mitigação do descarte inadequado de medicamentos** 26
Ana Paula Cardoso Coelho, Sibebe Maki de Souza
- Obtenção da farinha da casca e da semente do melão para elaboração de pão caseiro** 41
Ana Paula dos Santos Souza, Greyce Kelly Lemes Dourado, Alline Emannuele Chaves Ribeiro
- Evolução das boas práticas de fabricação de medicamentos da indústria farmacêutica: revisão** 60
Sildani Ilidia Alves, Paula Letícia de Melo Souza
- Perfil de dissolução de medicamentos referência, genéricos e similares de hidroclorotiazida 25 mg em comprimido** 74
Lucas Pablo Peixoto Gomes, Alline Emannuele Chaves Ribeiro
- Determinação do teor de ácido cítrico em refrigerantes sabor limão de diferentes marcas** 89
Flávia Siqueira Borges, Jéssica Alves dos Santos, Rafael Choze
- Teor de paracetamol 750 mg em comprimidos de medicamentos referência, genérico e similar** 101
Elíane Lima dos Santos, Gustavo Ribeiro Macedo, Alline Emannuele Chaves Ribeiro
- Teor de nimesulida 100 mg comprimido em medicamentos genérico, similar e referência em diferentes prazos de validade** 110
Pedro Lucas de Moraes Vieira, Rafael Choze
- Teor alcoólico do etanol 70 °INPM líquido de diferentes marcas comercializadas na cidade de Anápolis-GO** 123
Francieli da Cunha Lacerda, Luana de Oliveira Santos, Rafael Choze
- Controle de qualidade e avaliação de materiais de embalagem secundária na indústria farmacêutica: revisão sistemática** 139
Sandra Regina Domingos, Getúlio Gomes Junqueira



ARTIGOS



SUSCEPTIBILIDADE DE FORMAÇÃO DE NITROSAMINAS NO MEDICAMENTO LOSARTANA POTÁSSICA + HIDROCLOROTIAZIDA EM COMPRIMIDO: REVISÃO TEÓRICA

Welingtha Sanches de Oliveira¹
Alline Emannuele Chaves Ribeiro²

RESUMO

Fabricantes emitiram alertas no ano de 2018 informando sobre a possibilidade da existência de nitrosaminas em medicamentos do grupo de “sartanas”, em níveis acima dos limites aceitáveis. Desde então, agências reguladoras como *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) iniciaram ações para a proteção da saúde e segurança da população, elaborando guias, normas regulatórias, promovendo inspeções, suspensões e recolhimentos de produtos que demonstrassem risco à população. Posteriormente, em parceria com indústrias farmacêuticas, as agências iniciaram estudos sobre a probabilidade de formação de nitrosaminas em outras classes, identificando em 2019 a presença destas impurezas em medicamentos como ranitidina e metformina. O presente estudo teve por objetivo fazer um referencial teórico, visando fornecer embasamento acerca da susceptibilidade da formação de nitrosaminas em losartana potássica + hidroclorotiazida em comprimido, identificando os principais fatores de risco presentes na síntese dos ativos e em seu processo de fabricação. Foi realizada uma pesquisa qualitativa a partir de uma busca na literatura já publicada sobre o tema. A formação de nitrosaminas em medicamentos é uma preocupação crescente, dado o elevado potencial mutagênico e carcinogênico desses compostos nos seres humanos. Devido a sua ampla utilização para tratamento anti-hipertensivo, a presença destas impurezas no medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida, acima dos níveis seguros pode gerar sérias implicações para a saúde pública.

Palavras-chave: Impurezas. Insumos farmacêuticos. Normas regulatórias. Rota de síntese. Segurança.

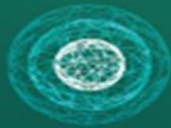
1 INTRODUÇÃO

As nitrosaminas podem ser definidas como compostos mutagênicos e carcinogênicos em humanos, possuindo em sua estrutura molecular um grupo nitroso e um grupamento amina, além da parte diferencial, derivada da molécula nitrosada, sendo geralmente, argilas ou alquilas (ANVISA, 2023). A formação de nitrosaminas em medicamentos tem se tornado uma preocupação crescente na indústria farmacêutica nos últimos anos.

O medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida é amplamente utilizado para o tratamento de hipertensão arterial, uma condição que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. No entanto, desde 2018 houve crescentes relatos acerca de casos

¹ Graduanda em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

² Doutora em Agronomia pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Mestre em Engenharia Agrícola pela Universidade Federal de Goiás (UEG). Bacharel em Química Industrial (UEG). Professora do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.



de contaminação por nitrosaminas nesse medicamento, o que levou à retirada de inúmeros lotes do produto do mercado (Ingrid, 2019).

A realização de uma revisão sobre a susceptibilidade de formação de nitrosaminas no medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida se faz necessária, visto a importância da disponibilidade de informações sobre este tema, não apenas para indústrias farmacêuticas e farmoquímicas, mas também pela comunidade acadêmica e população no geral.

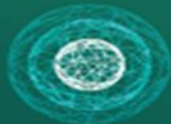
As informações existentes nesta revisão teórica podem fornecer uma visão abrangente sobre a potencial formação de nitrosaminas no medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida, por meio da análise qualitativa das estruturas presentes na síntese dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) losartana potássica e hidroclorotiazida, e estudo teórico do processo de fabricação do medicamento, englobando o risco através de excipientes, contaminação cruzada, do uso da água e material de embalagem primária.

Dessa forma, visando fornecer informações para uma melhor compreensão dos riscos envolvidos e buscando auxiliar na adoção de medidas preventivas e corretivas para garantir a segurança deste medicamento, bem como a preservação da saúde da população; o presente trabalho tem como objetivo analisar estudos científicos e relatórios regulatórios que investigaram a presença de nitrosaminas em losartana potássica e hidroclorotiazida em comprimido, assim como os fatores que podem levar à sua formação e uma breve discussão acerca dos mecanismos de controle e mitigação do risco.

2 REVISÃO TEÓRICA

2.1 CARCINOGENICIDADE DAS NITROSAMINAS

Desde meados do século passado, a carcinogenicidade das n-nitrosaminas têm sido objeto de estudo pelos cientistas. Como exemplo, foi publicado em 1956, um estudo prático em camundongos acerca da hepatotoxicidade da dimetilnitrosamina presente em rações tratadas com nitrito (Magee e Barnes, 1956). Neste estudo, concluiu-se que a nitrosodimetilamina (NDMA) deveria ser levada em consideração nas futuras pesquisas acerca de carcinogenicidade, devido às suas propriedades físicas e químicas.



Ao final da década de 80, é divulgada uma avaliação dos graus de evidência de carcinogenicidade, intitulada como “*Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs*” (Avaliações gerais de carcinogenicidade: uma atualização das monografias da IARC) pelo governo dos Estados Unidos da América (NCBI, 1987).

Neste estudo, foi possível constatar através de estudos *in vivo* que a NDMA e nitrosodietilamina (NDEA) provavelmente eram cancerígenas para os seres humanos, sendo incluídas no Grupo 2A. Ademais, impurezas nitrosadas como nitrosodibutilamina (NDBA), ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA), entre outras, foram classificadas como “possivelmente cancerígenos para os seres humanos” (Grupo 2B). Sobre a confirmação de toxicidade para os seres humanos, Aglio et. al (2022) afirma que:

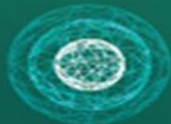
Embora não haja evidências diretas da incidência de câncer em humanos como resultado da exposição às N-nitrosaminas, presume-se que o homem também seja sensível à ação tóxica desses compostos. Portanto, a IARC estabelece que as N-nitrosaminas devem ser consideradas como agentes carcinogênicos a humanos.

2.2 LIMITES ACEITÁVEIS DE INGESTÃO

Com base nos estudos de carcinogenicidade de cada nitrosamina identificada e quantificada, passível de formação em alimentos, bebidas, medicamentos, etc., foram definidos os limites de ingestão aceitável (Quadro 1). Recentemente, a Anvisa publicou a terceira versão do Guia 50/2021 (Versão 3), harmonizada com o Guia M7 (R1) da Conferência Internacional sobre Harmonização de Exigências Técnicas para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) e demais autoridades regulatórias.

Quadro 1: Limite de ingestão aceitável de nitrosaminas (ng/dia).

Sigla	Nomenclatura	CAS	Ingestão aceitável diária (ng/dia)
NDMA	dimetilnitrosamina	62-75-9	96,0
NDEA	dietilnitrosamina	55-18-5	26,5
EIPNA	etilisopropilnitrosamina	16339601-77-4	26,5
DIPNA	di-isopropilnitrosamina	601-77-4	26,5
NMBA	Carboxipropilmetilnitrosamina	61445-55-4	96,0



Fonte: Guia para Avaliação de Nitrosaminas em Medicamentos, 2023.

Quadro 1: Limite de ingestão aceitável de nitrosaminas (ng/dia). (Continuação)

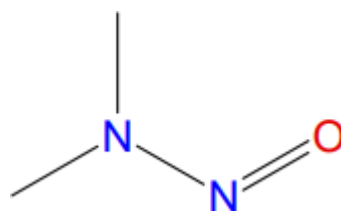
Sigla	Nomenclatura	CAS	Ingestão aceitável diária (ng/dia)
MeNP	metilnitrosopiperazina	16339-07-4	26,5
NDBA	dibutilnitrosamina	924-16-3	26,5
NMPA	fenilmetilnitrosamina	61-00-6	34,3
NMOR	nitrosomorfolina	59-89-2	127,0
NNV	nitrosovareniclina	—	37,0
NDPA	dipropilnitrosamina	621-64-7	26,5
NMPH	metilfenidatonitrosamina	55557-03-4	1300
—	nitrosaminaproxetina	—	1300
NPIP	nitrosaminapiperidina	100-75-4	1300
NDLX	duloxetinanitrosamina	2680527-91-5	100
—	fluoxetinanitrosamina	—	100
NTTP	trifluormetiltetrahidrotriazol nitrosopirazina	—	37
NTHP	nitrosaminatetrahidropiridina	55556-92-8	37
NMPEA	metilfeniletilnitrosamina	13256-11-6	8
NNORT	nitrosaminanortriptilina	55855-42-0	8
NNK	butanopiridinilmetilnitrosamina	64091-91-4	100
NDAB	dabigatrananitrosamina	—	18
—	nitrosaminarasagilina	2470278-90-9	18
—	nitrosaminatansulosina	—	18
NDELA	dietanolaminanitrosamina	1116-54-7	1900
NPYR	nitrosaminapirrolidina	930-55-2	1700
NDPh	difenilaminanitrosamina	86-30-6	78000
—	ácido mefenamiconitrosamina	—	78000

Fonte: Guia para Avaliação de Nitrosaminas em Medicamentos, 2023.

2.3 NITROSODIMETILAMINA EM FÁRMACOS

Em junho de 2018, a *Food and Drug Administration* (FDA), Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América, foi informada sobre a presença de uma impureza acima do nível aceitável, identificada como N-nitrosodimetilamina (NDMA, Figura 1) por um fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) valsartana.

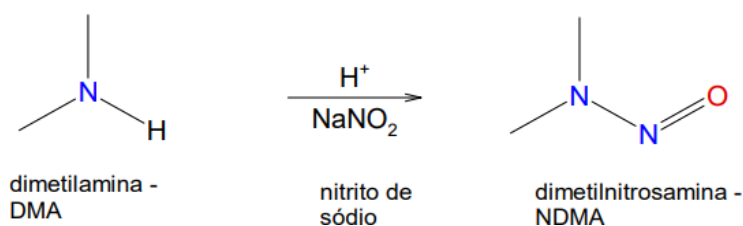
Figura 1: Estrutura química da N-nitrosodimetilamina



Fonte: Guia para Avaliação de Nitrosaminas em Medicamentos, 2023.

Essa estrutura é formada quando há a nitrosação do composto dimetilamina, reagente muito utilizado na indústria farmoquímica e agroquímica:

Figura 2: Síntese da N-nitrosodimetilamina (NDMA).

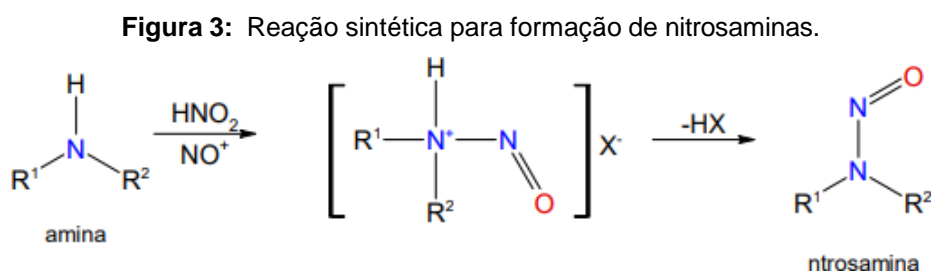


Fonte: Guia para Avaliação de Nitrosaminas em Medicamentos, 2023.

Posteriormente, a FDA e outras agências reguladoras identificaram outros tipos de nitrosaminas acima dos limites já estabelecidos como seguros para os seres humanos, como a NDEA, DIPNA, EIPNA e a NMBA. Estas impurezas podem estar presentes em níveis inaceitáveis não apenas em IFAs do grupo “sartana”, como a valsartana e losartana, mas também em IFAs de outras classes terapêuticas como hidroclorotiazida, ranitidina, nizatidina, metformina e pioglitazona (ANVISA, 2023).

2.4 PROCESSO DE FORMAÇÃO

Conforme apresentado na atual versão do Guia 50/2021 (ANVISA, 2023), as nitrosaminas podem ser formadas a partir de aminas e agentes nitrosantes, geralmente, moléculas de nitrogênio oxidado (NO_x). A nitrosação de aminas secundárias e terciárias pelo ácido nitroso, em temperatura acima da temperatura ambiente e condições ácidas, é um exemplo de formação desse composto (Figura 3). A estrutura da nitrosamina obtida no final da reação será determinada primariamente pela estrutura da amina que foi nitrosada.

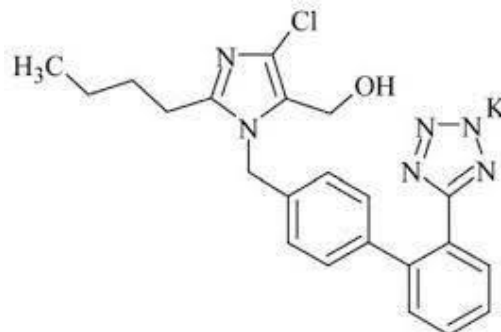


Fonte: Guia para Avaliação de Nitrosaminas em Medicamentos, 2023.

2.5 ROTA DE SÍNTESE DA LOSARTANA POTÁSSICA

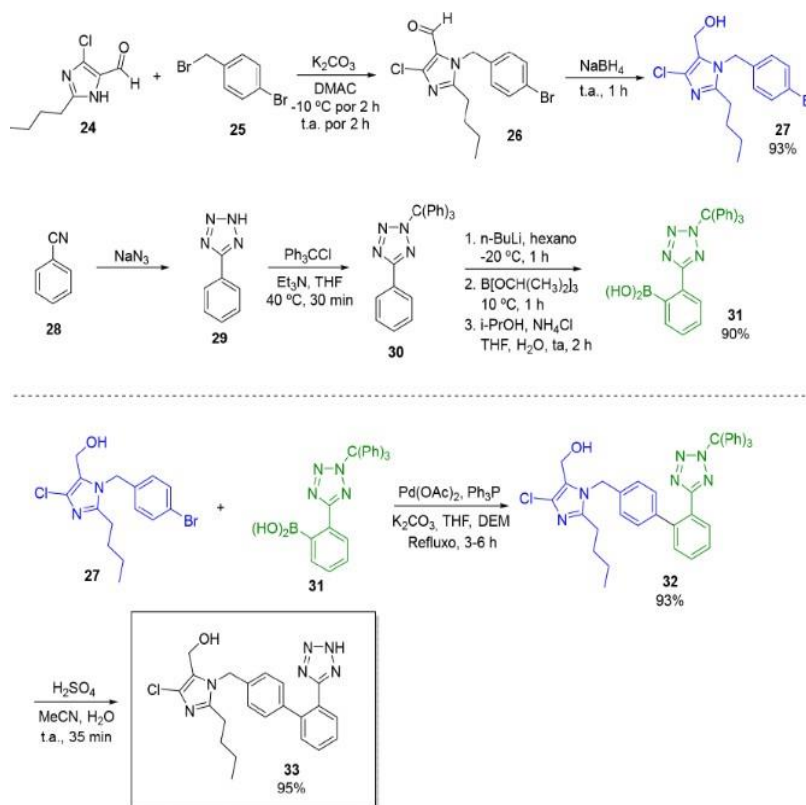
A losartana potássica (Figura 4) faz parte da classe medicamentosa dos antagonistas da angiotensina I, provocando a vasodilatação direta e, conseqüentemente, a redução da pressão arterial. Visto seu baixo custo de produção e alta comercialização, trata-se de um medicamento amplamente fabricado e distribuído pelas indústrias nacionais.

Conforme explanado por Santos et al. (2021), em meados dos anos de 1980 foram descritas as primeiras sínteses da losartana potássica, sendo a síntese de Larsen uma das mais conhecidas, em que o insumo é obtido através da reação de acoplamento Suzuki entre dois intermediários: o primeiro, obtido a partir da benzilação do material de partida e, posteriormente, da redução do aldeído com borohidreto de sódio (NaBH₄), e o segundo é sintetizado a partir da benzonitrila com azida de sódio, obtendo o feniltetrazol. Visando a seletividade da reação de acoplamento, protege-se a posição orto do anel de benzeno com hidróxido de boro (-B(OH)₂) e o anel tetrazol com moléculas oriundas da fosfina (-C(Ph)₃).

Figura 4: Estrutura química da Losartana Potássica

Fonte: Costa et al., 2021.

A reação de acoplamento é realizada na presença de catalisadores que contenham fosfina e paládio, e, em seguida, na etapa final, o anel tetrazol é desprotegido, na presença de acetonitrila e ácido sulfúrico, levando a formação da losartana. Para obtenção da losartana potássica, é realizado o tratamento com K_2HPO_4 (Figura 5).

Figura 5: Rota sintética de Larsen para obtenção da losartana.

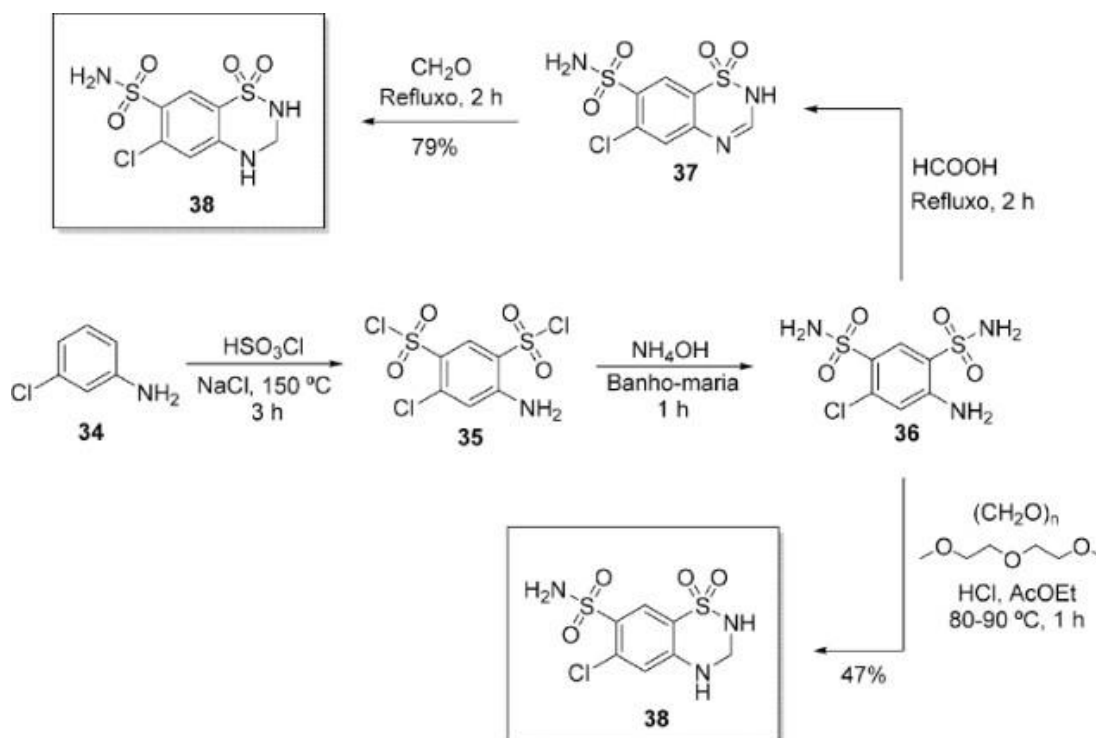
Fonte: Santos et al., 2021.

2.6 ROTA DE SÍNTESE DA HIDROCLOROTIAZIDA (HCTZ)

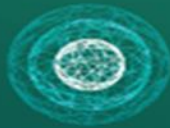
A hidroclorotiazida pertence à classe dos diuréticos, através da redução da reabsorção do íon de sódio e, por meio de ação osmótica, uma maior excreção de Cloreto de Sódio (NaCl) e água pela urina. Como consequência da perda de água e aumento da diurese, o volume do líquido extracelular no sangue é reduzido, bem como a pressão arterial. Medicamentos contendo hidroclorotiazida são facilmente encontrados em drogarias, seja em associação como ativo losartana potássica ou de forma isolada.

Este IFA é sintetizado a partir de derivados de cloroanilina, conforme descrito por Santos et al (2021), onde ocorre uma reação de clorossulfonação, seguida de tratamento com hidróxido de amônia. A partir daí, o IFA pode ser obtido através do tratamento do intermediário clorotiazida com ácido fórmico em refluxo e reduzida com formaldeído. Outro meio de obtenção é realizar a ciclização, após a etapa de tratamento do intermediário com hidróxido de amônia, com paraformaldeído, no entanto, mostra-se um método menos eficaz.

Figura 6: Rota de síntese para obtenção da hidroclorotiazida



Fonte: Santos et al., 2021.



2.6 PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO LOSARTANA POTÁSSICA + HIDROCLOROTIAZIDA

Para elaboração de uma análise completa acerca do risco de formação de nitrosaminas no medicamento losartana + hidroclorotiazida, é necessário que seja investigado também a formulação e processo de fabricação do medicamento. Isso se dá através do estudo de excipientes, da utilização da água – seja como parte da formulação ou em operações unitárias (exemplo: granulação de via úmida), contaminação cruzada e materiais de embalagem.

2.6.1 Excipientes

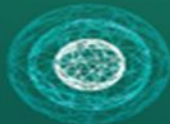
Excipientes podem ser definidos como substâncias, que não o insumo ativo, com ação específica dentro da formulação farmacêutica, como diluentes, desintegrantes, aglutinantes, deslizantes, agentes de revestimento, entre outros (Balbani, Stelzer e Montovani, 2006).

Além disso, é sabido que alguns excipientes, como crospovidona, possuem em nitrito como impureza. A interação deste nitrito deve ser avaliada, visto a possibilidade de formação de nitrosaminas, após o contato com outros excipientes ou com o IFA, que contenham amina secundária em sua molécula (ANVISA, 2023).

Uma vez que cada formulação pode ser considerada como única, visto os objetivos e desenvolvimentos internos de cada laboratório, foi realizado um levantamento no bulário eletrônico da Anvisa, a fim de identificar os principais excipientes utilizados na produção de medicamentos genéricos, similares e referência.

Os adjuvantes mais utilizados estão descritos abaixo:

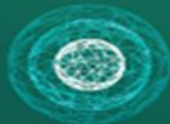
- Celulose microcristalina: substância de origem vegetal, utilizado na formulação como diluente ou desagregante (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
- Lactose monoidratada: pó branco ligeiramente amarelado utilizado como diluente (Silva, 2013);
- Amido de milho: pó branco e fino, de origem vegetal, podendo ser utilizado como diluente, aglutinante ou desintegrante (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
- Estearato de magnésio: pó fino branco sendo capaz de retardar a dissolução,



- utilizado como lubrificante na compressão (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
- Corante amarelo quinolina laca de alumínio: corante sintético, sem insumos de origem animal (Silva, 2013);
 - Hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose): à depender da formulação, pode ser utilizado como agente aglutinante (quando empregado nas concentrações entre 2% e 5%) e como matriz de liberação controlada, se usado em altas concentrações (10% a 80%) (ANFARMAG, 2023);
 - Dióxido de titânio: óxido natural de titânio, amplamente usado como pigmento branco (Santana, 2018);
 - Macrogol: Pode ser utilizado como potencializador de dissolução e até mesmo agente solubilizante (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
 - Dióxido de silício coloidal: amplamente empregado como adsorvente, agente anti-aglomerante, e desintegrante de comprimidos (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
 - Amidoglicolato de sódio: possui ação desintegrante de comprimidos (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
 - Corante óxido de ferro amarelo: corante (Balbani, Stelzer e Montovani, 2006);
 - Amido pré-gelatinizado: é utilizado como aglutinante, diluente ou desintegrante (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
 - Croscarmelose sódica: é empregado como desintegrante (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
 - Crospovidona: polímero usado como desintegrante (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
 - Álcool etílico: utilizado como conservante de ação antimicrobiana e solvente (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);
 - Água purificada: solvente (Nascimento, Santana e Júnior, 2019);

2.6.2 Água

É de conhecimento geral que a água é de grande importância para o surgimento e manutenção da vida, estando presente desde simples procedimentos de higiene até processos complexos de produção de medicamentos. Além disso, sendo considerada o “solvente universal”, pode carrear inúmeras impurezas microbiológicas, orgânicas e



inorgânicas.

Levando em consideração que grande parte das indústrias farmacêuticas utilizam água purificada (PW), geralmente obtida pelo sistema de osmose reversa, o risco de formação de nitrosaminas, a partir de nitratos dissolvidos na água, são considerados extremamente baixos. No entanto, o controle de qualidade físico-químico deve ser realizado rotineiramente, a fim de garantir a qualidade da água e avaliar a quantidade de nitrito na água.

Em formulações sólidas, é comum o emprego de granulação úmida, onde há a adição de um líquido, sendo água ou solventes voláteis, para umedecimento dos pós e formação dos grânulos. Independente do fato de que esta operação é realizada utilizando PW, é necessário que sejam realizados os testes pertinentes na água tratada antes da introdução no processo produtivo, a fim de que a qualidade seja assegurada e comprove que os nitritos e nitratos estão dentro de níveis aceitáveis (Silva, 2019).

2.6.3 Contaminação cruzada

A contaminação cruzada é um problema que assola as empresas, em função de casos de graves problemas de saúde e até morte de pacientes nos anos anteriores. Destaca-se o caso Celobar, onde foi comprovada o óbito de mais de 20 pessoas, causada pela ingestão do medicamento à base de sulfato de bário contaminado com carbonato de bário (material de partida utilizado para obtenção do insumo), amplamente utilizado como contraste em exames radiológicos (Tubino, Simoni, 2007).

Devido a grande quantidade de medicamentos que são fabricados em uma indústria farmacêutica, muitas vezes não é possível que haja uma unidade ou linha de equipamentos dedicados à produção daquele produto. A fim de evitar a contaminação entre produtos diferentes ou lotes de um mesmo medicamento, a limpeza dos equipamentos deve ser realizada de maneira eficaz, comprovando-se através da validação de limpeza destes equipamentos e utensílios (Almeida, 2016).

A validação possui como objetivo, garantir que a limpeza através do uso de detergentes, álcool etílico e outros sanitizantes, remova todos os tipos de resíduos, como produtos de degradação, solventes residuais, excipientes, ativos e até mesmo agentes de limpeza, estejam dentro dos níveis seguros e não existam riscos associados à contaminação cruzada entre IFAs. Este estudo utiliza-se de técnicas analíticas,

simulando o pior caso para cada equipamento ou utensílio, considerando também o risco microbiológico (Almeida, 2016).

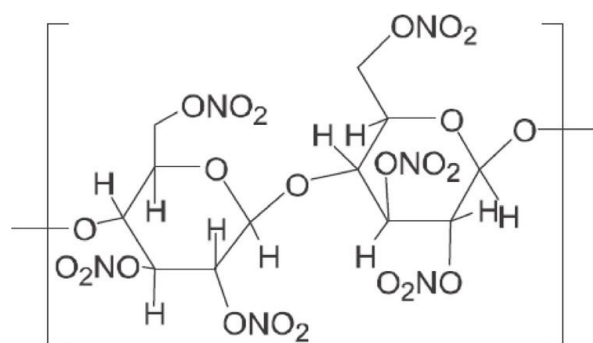
No âmbito das nitrosaminas, dado que inúmeros IFAs e excipientes possuem aminas em suas estruturas, deve ser assegurado que a definição do “pior caso”, cálculo dos limites residuais e microbiológicos e agentes de limpeza estão de acordo com a legislação vigente durante a etapa de validação. Ademais, o processo de fabricação deve ser realizado de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Além disso, as nitrosaminas com maior toxicidade possuem alta solubilidade em água (NDMA em água 290 g/L em 20 °C), considera-se que o processo de limpeza seria capaz de eliminar essas impurezas, caso presentes (EMA, 2020). Assim, os riscos de contaminação e formação de nitrosaminas podem ser desconsiderados.

2.6.4 Material de embalagem primária

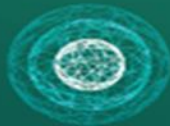
Em 2020, foi publicado pelo *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos - EMA) um relatório de avaliação de nitrosaminas em medicamentos, onde informava a possibilidade de formação de NDMA e NDEA pela impressão de folhas de alumínio com tinta à base de nitrocelulose. Durante o processo de emblistagem do medicamento a altas temperaturas, a nitrocelulose entrou em contato com a dimetilamina e a dietilamina, ocorrendo o processo de nitrosação e formação das nitrosodimetilamina.

Figura 7: Estrutura molecular da nitrocelulose



Fonte: ResearchGate, 2007.

Uma vez que os blisters são geralmente compostos por materiais permeáveis ou semipermeáveis, como alumínio, plástico à base de Policloreto de Vinilo (PVC) e Cloreto



de Polivinilideno (PVdC) (Barros, 2019), o risco de contaminação do produto acabado deve ser levado em consideração.

3 METODOLOGIA

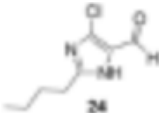
Foi realizada uma pesquisa qualitativa em bases de dados online, sendo os principais, o Google Acadêmico e Scielo, para consultas de artigos acadêmicos, e a plataforma Google para a busca de documentos oficiais das principais agências reguladoras (ANVISA, FDA e EMA). Inicialmente, foi realizada uma busca sobre os agentes precursores e mecanismos de reação para formação de nitrosaminas, tendo como objetivo identificar as principais pesquisas e estudos sobre o tema.

Em um primeiro momento, foram considerados os títulos e os resumos dos artigos para a seleção de prováveis trabalhos de interesse, utilizando-se como palavras-chave os termos: “impurezas nitrosaminas”, “losartana potássica”, “hidroclorotiazida”, “rota de síntese”, “carcinogenicidade” e sinônimos. Foram utilizados como critérios para inclusão dos trabalhos, a proximidade com o tema e informações que agregassem em algum subtópico presente no desenvolvimento deste estudo.

4 DISCUSSÃO

Ao analisar as matérias-primas apresentadas no Quadro 2 retiradas das rotas de síntese apresentadas anteriormente, bem como os excipientes que contêm aminas em suas estruturas, é possível verificar a presença de inúmeras estruturas que contenham aminas secundárias e terciárias.

Quadro 2: Susceptibilidade de formação de nitrosaminas em estruturas presentes nas rotas sintéticas e excipientes.

Origem	Nomenclatura	Estrutura Molecular	Etapa de formação	Discussão	Conclusão
Losartana Potássica	Material de partida 1		Utilizado como material de partida na rota de síntese da Losartana Potássica;	Possui uma amina terciária e uma secundária no anel imidazol (baixa reatividade);	Risco de formação de nitrosaminas muito baixo

	DMAC (Dimetilacetamida)		Solvente orgânico utilizado na rota sintética para obtenção do primeiro intermediário;	Possui uma amina alifática terciária, com alta reatividade;	Risco de formação de nitrosaminas muito baixo
	Intermediário de síntese 1 e 2		Ambas as moléculas são formadas durante a síntese da Losartana, sendo consideradas estruturas intermediárias;	Possui duas aminas terciárias de baixa reatividade;	Baixo risco de formação de nitrosaminas
				Possui um anel aromático com aminas terciárias de baixa reatividade;	Baixo risco de formação de nitrosaminas

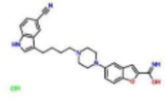
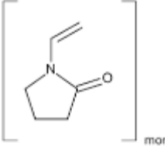
Quadro 2: Susceptibilidade de formação de nitrosaminas em estruturas presentes nas rotas sintéticas e excipientes. (Continuação).

Origem	Nomenclatura	Estrutura Molecular	Etapas de formação	Discussão	Conclusão
Losartana Potássica	Benzonitrila		Material de partida utilizado para a obtenção do intermediário 2;	Possui uma amina terciária de alta reatividade;	Alto risco de formação de nitrosaminas
	Feniltetrazol		Estrutura obtida anteriormente à formação do intermediário 2;	Possui aminas secundárias e terciárias no anel tetrazol, de baixíssima reatividade;	Risco de formação de nitrosaminas muito baixo
	Et3N (Trietilamina)		Solvente orgânico utilizado na rota sintética para obtenção do segundo intermediário;	Possui uma amina terciária e pode conter como impureza, a dietilamina e dimetilamina;	Alto risco de formação de nitrosaminas
	DEM (Dietilamina)		Utilizado durante a reação de acoplamento dos intermediários para a obtenção da Losartana;	Possui uma amina secundária, com risco de formação da nitrosodimetilamina;	Risco de formação de nitrosaminas muito alto

	MeCN (Acetonitrila)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Solvente utilizado durante a reação de acoplamento dos intermediários para a obtenção da Losartana;	Possui uma amina com ligação tripla. Devido a sua alta energia de dissociação, caracteriza-se como uma ligação de difícil quebra;	Risco de formação de nitrosaminas muito baixo
Hidroclorotiazida	Cloroanilina		Material de partida utilizado para a obtenção da clorotiazida;	Possui uma amina primária, o que não favorece a formação de nitrosaminas;	Risco de formação de nitrosaminas muito baixo

Quadro 2: Susceptibilidade de formação de nitrosaminas em estruturas presentes nas rotas sintéticas e excipientes. (Continuação).

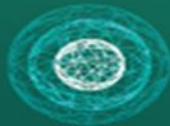
Origem	Nomenclatura	Estrutura Molecular	Etapas de formação	Discussão	Conclusão
Hidroclorotiazida	Intermediário de síntese 1, 2 e 3		Ambas as moléculas são formadas durante a síntese da Hidroclorotiazida, sendo consideradas estruturas intermediárias;	Possui uma amina primária, o que não favorece a formação de nitrosaminas;	Risco de formação de nitrosaminas muito baixo
				Possui uma amina secundária e uma amina terciária em um anel não-aromático;	Baixo risco de formação de nitrosaminas
Excipientes	Corante Amarelo de Quinoleína		Corante sintético, sem insumos de origem animal	Possui uma amina secundária em um anel não-aromático;	Baixo risco de formação de nitrosaminas
	Etilcelulose		Excipiente de ação aglutinante, servindo também como matriz de liberação;	Possui aminas terciárias em sua estrutura, podendo apresentar	Alto risco de formação de nitrosaminas

				alta reatividade;	
	Croscarmelose		Excipiente de ação desintegrante;	Possui aminas secundárias em sua estrutura, podendo apresentar alta reatividade;	Alto risco de formação de nitrosaminas
	Crospovidona		Polímero utilizado como desintegrante.	Possui uma amina terciária em um anel não-aromático;	Baixo risco de formação de nitrosaminas

Uma vez que se tratam de materiais de partida, solventes, reagentes e intermediários de síntese, estas impurezas podem ser carregadas para os IFAs e, conseqüentemente, para o produto acabado. Ao entrar em contato com a nitrocelulose presente na tinta utilizada material de embalagem primário ou com nitritos advindos da água utilizada no processo de fabricação do medicamento, em condições ácidas e temperatura acima da temperatura ambiente, pode-se haver a formação de nitrosaminas. Além disso, deve-se levar em consideração o risco de constituição de nitrosaminas a partir da presença de nitritos a partir da contaminação cruzada, visto o amplo compartilhamento de equipamentos para a fabricação de diversos medicamentos.

Assim, como forma de controle de nitrosaminas, é recomendado pelo Guia 50/2021 (ANVISA, 2023) a realização de uma avaliação de risco, contemplando esses fatores de formação e de mitigação. Caso sejam identificados indícios da presença desta impureza no medicamento, devem ser realizados testes analíticos, a fim de confirmar ou descartar a possibilidade da presença da nitrosamina no produto. Ademais, em caso de confirmação, os cálculos para atribuição do limite de aceitação devem ser feitos a partir dos limites de ingestão diária (Quadro 1) ou outra abordagem, desde que esteja presente no Guia 50/2021.

Levando em consideração que há diferenças entre os processos produtivos realizados pelas empresas farmacêuticas e que existem particularidades das rotas sintéticas adotadas por diferentes fabricantes de IFA, deve-se considerar também estas especificidades.



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço tecnológico e o aumento do nível de maturidade regulatória das empresas e agências permitem que seja realizada uma análise de risco teórica a fim de que seja identificada a possibilidade de formação previamente à realização de testes confirmatórios, inclusão no controle de qualidade de rotina ou quaisquer mudanças para a mitigação do risco.

O presente trabalho pode contribuir para uma melhor compreensão dos riscos, garantindo uma maior segurança e a eficácia da losartana potássica + hidroclorotiazida em comprimido. Portanto, a fim de elaborar novos racionais e medidas preventivas quanto a possibilidade de formação de nitrosaminas, sugere-se a produção de trabalhos complementares, contemplando as metodologias analíticas disponíveis no mercado para a identificação e quantificação de nitrosaminas, a realização de estudos aprofundados em solventes e impurezas derivadas da síntese dos IFAs e que possam contribuir para a formação de nitrosaminas no insumo e, conseqüentemente, no produto final, bem como estudos abordando outros mecanismos de formação das nitrosaminas.

REFERÊNCIAS

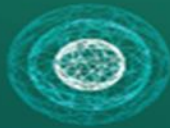
ALMEIDA, M. F. M. **Validação de limpeza para indústrias de medicamentos - critérios para escolha de “piores casos” em equipamentos não dedicados.** 2016. 60 f. Monografia (Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/18493/5.pdf?sequence=2&isAllowed=y>> Acessado em 08 out. 2023.

ANFARMAG - Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais. Hidroxipropilmetilcelulose como Excipiente em Cápsulas. In: ANFARMAG. Disponível em: <<https://anfarmag.org.br/ler-comunicado/hidroxipropilmetilcelulose-como-excipiente-e-m-capsulas/>> Acesso em: 30 set. 2023.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas ANVISA - Bulário Eletrônico.** Brasília, DF: ANVISA, 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario>. Acesso em: 30 set 2023.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia nº 50/2021 - versão 3:** Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos. Brasília, DF: ANVISA, 2023. 32 p.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista B de Medicamentos de Referência.** Brasília, DF: ANVISA, 2023. Disponível em:



<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/arquivos/lista-b-incluidos-04082023.pdf>. Acesso em: 30 set. 2023.

INGRID, G. ANVISA recolhe remédios para hipertensão; você deve parar de tomar o seu? In: **UOL VivaBem**. São Paulo, 09 mai. 2019. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2019/05/09/anvisa-recolhe-remedio-para-hipertensao-voce-deve-parar-de-tomar-o-seu.htm>. Acesso em: 03 dez. 2023.

APOLINÁRIO, L. D.; CARGNIN, M. **Substituição parcial de nitrocelulose por resinas poliuretânicas em concentrados de tintas flexográficas**. 2018. 10 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Santa Catarina, 2018. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/6782>. Acesso em: 08 out. 2023.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de Medicamentos e as Informações da Bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 400-406, Jun, 2006. DOI 10.1590/S0034-72992006000300018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000300018>>. Acesso em: 30 set. 2023.

BARROS, G. L. M. **Controle de qualidade de material de embalagem: um estudo comparativo das farmacopeias**. 2019. 65 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/37091/GeorgeLeonMachadoBarros_TCC_TIF_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 08 out. 2023.

CASTRO, M. A Química das Nitrosaminas. In: InsilicAll. São Paulo, 24 nov. 2021. Disponível em: <https://insilicall.com/a-quimica-das-nitrosaminas/>. Acesso em: 08 set. 2023.

COSTA, J. J. L.; ABREU, T. P.; Efeitos da terapia combinada de losartana com hidroclorotiazida em pacientes do programa Farmácia Popular. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. São Paulo, v. 7, n. 10, p. 1266–1275, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i10.2660. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2660>. Acesso em: 27 ago. 2023.

EMA - European Medicines Agency. Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines: Overview and recommendations. Amsterdã, Holanda: EMA, 2020. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines_en.pdf.

EMA - European Medicines Agency. Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004 Nitrosamine impurities in human medicinal products: Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1490. Amsterdã, Holanda: EMA, 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf>.

FERRAZ, H. G. **Formas Farmacêuticas Sólidas: Comprimidos e Comprimidos**



Revestidos. 2019. 9 p. Faculdades de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3500709/mod_resource/content/0/Comprimidos%20e%20comprimidos%20revestidos.pdf. Acesso em: 30 set. 2023.

MAGEE. P. N.; BARNES. J. M.; The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. **Medical Research Council, Unit for Research in Toxicology.** Cambridge, Inglaterra, v. 10, n. 1, p 114-122, Mar 1956. DOI 10.1038/bjc.1956.15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074083/pdf/brjcancer00378-0145.pdf>. Acesso em: 08 set 2023.

NASCIMENTO, J. F.; SANTANA, E. A.; JÚNIOR, A. C. S. S.; Excipientes presentes em medicamentos antimicrobianos de diferentes marcas comerciais. **Revista Arquivos Científicos (IMMES).** Macapá, v. 2, n. 2, p. 04-11, 2019.

NCBI - National Center for Biotechnology Information. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC. Bethesda, EUA: NCBI, 1987. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533648>. Acesso em: 23 set. 2023. Base de dados.

SANTANA, G. P. Dióxido de Titânio e Suas Aplicações. In: **Clube da Química.** Disponível em: <https://clubedaquimica.com/2018/05/18/dioxido-de-titanio-e-suas-aplicacoes/>. Acesso em: 30 set. 2023.

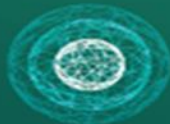
SANTOS, G. C. et al. A química por trás dos medicamentos distribuídos pelo programa Farmácia Popular no Brasil: Rotas sintéticas, relação estrutura-atividade e perspectivas futuras. **Química Nova**, v. 44, n. 10, p. 1280-1299, 2021. DOI 10.21577/0100-4042.20170770.

SILVA, D. C. **Ensaio Físicos dos Excipientes e Avaliação das Farmacopeias.** 2013. 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

SILVA, Y. A. **Comparação entre técnicas de granulação via úmida: leito fluidizado x alto cisalhamento.** 2019. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

TUBINO, M.; SIMONI, J. A. Refletindo sobre o caso celobar®. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 505-506, 2007. DOI 10.1590/S0100-40422007000200048.

ZIM, D. **Reação de Acoplamento Suzuki: Desenvolvimento de Novos Catalisadores e Estudos Mecanísticos.** 2002. 182 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/17592>. Acesso em: 30 set. 2023.



ALTERNATIVAS PARA MITIGAÇÃO DO DESCARTE INADEQUADO DE MEDICAMENTOS

Ana Paula Cardoso Coelho³
Sibele Maki de Souza⁴

RESUMO

Devido a diversos fatores como automedicação, descontinuação do tratamento, apresentação de medicamentos em embalagens com quantidades não correspondentes à prescrição, medicamentos não utilizados na íntegra durante o tratamento há a geração de excesso de produtos que não é adequadamente descartado. A destinação de medicamentos não utilizados ou vencidos, na maioria das vezes, pela ausência de orientação adequada ou condições e estruturas necessárias, é feita no lixo doméstico ou na rede de esgoto, o que pode ocasionar contaminações relevantes ao meio ambiente e reutilização imprópria destes medicamentos por pessoas carentes, ocasionando possíveis intoxicações e efeitos adversos graves. Este estudo tem como objetivo diagnosticar as alternativas para evitar o descarte incorreto de medicamentos no ambiente, identificando inicialmente os principais problemas decorrentes do descarte inadequado de medicamentos, utilizando como amostra publicações contidas em periódicos, monografias, dissertações, teses e legislações. Com a realização deste trabalho foi possível compreender que para prevenir a ocorrência do descarte incorreto de medicamentos, os governantes e a população devem atuar em conjunto para a solução desta adversidade, através de implementações de pontos de coletas dos medicamentos em todos os municípios do país para posterior encaminhamento ao descarte correto. Para isto é primordial o aumento de fiscalização para a verificação de tais implementações e a educação em saúde, que possibilite evitar hábitos de automedicação e informe a população sobre as implicações à saúde e ao meio ambiente que o abuso dessas substâncias e seu descarte incorreto podem causar.

Palavras-chave: Destinação. Efeitos adversos. Logística Reversa. População. Saúde pública.

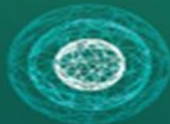
1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos contribuem para a qualidade de vida porque são essenciais para o tratamento de doenças, no entanto, esses produtos químicos trazem um conjunto de consequências indesejáveis quando lançados no ambiente (VATOVEC e colaboradores, 2017).

Devido à falta de conhecimento da população sobre o descarte correto de medicamentos e muitas vezes devido à falta de informação sobre o impacto no ambiente e na saúde pública, medicamentos que não são mais usados ou vencidos acabam sendo jogados diretamente no lixo doméstico ou em esgoto (vaso sanitário, ralo, pia).

³ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA.

⁴ Especialista em Tratamento e Disposição Final de Resíduos Sólidos e Líquidos pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Especialista em Direito Ambiental pela Faculdade Venda Nova do Imigrante. Tecnóloga em Saneamento Ambiental pelo Instituto Federal de Goiás (IFG). Professora do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.



As consequências do descarte inadequado dos medicamentos e seus resíduos ainda são pouco compreendidas. No entanto, existem preocupações sobre sua presença na água e potenciais efeitos adversos na saúde humana, animal e aquática (PONEZI e colaboradores, 2006).

Com essas preocupações sobre as consequências geradas pelo descarte inapropriado de medicamentos, a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS) – Lei nº 12.305/2010 e o decreto regulamentador desta lei, o Decreto nº 10.388/2020 publicado pelo o governo federal, regulamentam a destinação adequada de medicamentos e seus resíduos, e confere à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a competência para fiscalizar e monitorar os estabelecimentos de saúde.

Tais legislações estipulam que fabricantes, importadores, distribuidores e comerciantes são responsáveis por coletar medicamentos vencidos ou não utilizados e, assim, atribuí-los ao destino correto, evitando possíveis danos à saúde decorrentes de intoxicações, má administração por crianças e poluição. Os custos devem ser compartilhados ao longo da cadeia farmacêutica. O destino deve ser uma empresa homologada pelos órgãos ambientais, de acordo com a seguinte prioridade: incineradores, coprocessadores e, como última opção, aterros específicos gerenciados para produtos perigosos. (BRASIL, 2020).

Assim, a geração de resíduos é um grande desafio a ser enfrentado e os resíduos de serviços de saúde (RSS) fazem parte desse problema e têm se tornado cada vez mais importantes nos últimos anos (BRASIL, 2006).

O objetivo deste trabalho é diagnosticar as alternativas para evitar o descarte incorreto de medicamentos no ambiente, vistos os riscos ambientais e na saúde resultantes desta ação, para auxiliar e nortear ações para a conscientização da população e estruturação social quanto a forma correta do descarte destes medicamentos contribuindo para a promoção da saúde pública, preservação do meio ambiente e para discussões complementares sobre o tema de possíveis soluções.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 RESÍDUOS SÓLIDOS

O aumento populacional, a urbanização, os tipos de produção e consumo



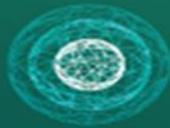
contribuem para o aumento da geração de resíduos sólidos, que é um dos principais desafios da sociedade moderna. Acredita-se que a taxa de aumento dos resíduos sólidos urbanos seja mais veloz do que a taxa de urbanização. Estimativas globais mostraram que em 2002 havia 2,9 bilhões de habitantes urbanos que geraram cerca de 0,64 kg de resíduos por pessoa/dia e em 2012 esse valor subiu para 1,2 kg por pessoa/dia, em uma população urbana com um total de 3 bilhões. A projeção é de aproximadamente 4,3 bilhões de moradores das cidades até 2025, que irão gerar uma média de 1,42 kg de resíduos por pessoa/dia (ZIRABA et al., 2016).

Tendo em conta as exigências ecológicas, sociais e econômicas, surgem questões sobre os problemas dos resíduos na pauta das políticas públicas. No Brasil, em 2010, a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), instituída pela Lei nº 12.305/10, que dispõe sobre: como prevenir e reduzir a geração de resíduos, com uma proposta para a prática de costumes de consumo sustentáveis e um conjunto de ferramentas para promover a elevação da reciclagem e reutilização de resíduos sólidos (o que tem valor econômico, reciclável ou reutilizável) e a disposição ecologicamente sensata dos rejeitos (BRASIL, 2019). Antes da Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), Balbino et al., (2012) destacam que esse resíduo sólido vinha sendo negligenciado pelo governo, legisladores e outros administradores.

2.2 GERAÇÃO E DESCARTE INCORRETO DE MEDICAMENTOS

O Brasil é um grande usuário de medicamentos (SOUZA e colaboradores, 2015; MIRANDA et al., 2018) e muitos destes produtos são usados independentemente da data de validade, ou jogados fora de maneira inadequada, trazendo um problema ambiental e de saúde pública (GASPARINI et al., 2011). Além disso, conforme a população envelhece, a dependência de medicamentos tende a aumentar (VATOVEC et al., 2017).

Miranda et al. (2018) apresentam que com a crescente urbanização do país, acontece o surgimento de doenças emergentes e conseqüentemente tem-se a produção e uso de mais medicamentos pela população. Com o progresso tecnológico da indústria farmacêutica, medicamentos novos são lançados no mercado contribuindo de forma significativa para a formação de resíduos, visto que aumenta a diversidade e a quantidade de medicamentos disponibilizados à população para tratamento de



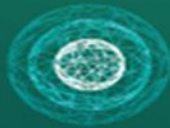
doenças, resultando em novas embalagens e compostos químicos que podem prejudicar o meio ambiente se não forem tratados apropriadamente (COSTA, 2019).

Balbino et al. (2012) oferecem uma reflexão sobre a grande quantidade de resíduos sólidos de serviço de saúde gerados em todo o mundo, principalmente aqueles gerados por meio de desperdícios. Entre as razões que favorecem o acúmulo de medicamentos, que posteriormente se tornam resíduos que precisam de descarte apropriado, enfatiza-se a negligência dos pacientes no tratamento de doença, onde não usam os medicamentos prescritos até o final; a fácil aquisição sem receita médica; a prática de automedicação; a falta de sistemas de fracionamento de medicamentos para ofertar apenas quantidades suficientes ao tratamento; e a falta de atenção quanto a validade na compra de medicamentos (COSTA, 2019).

Com o desenvolvimento na área da saúde, técnicas modernas de diagnóstico e tratamento, novos materiais, substâncias e dispositivos que possuem componentes mais complexos têm que ser considerados para a avaliação de risco ambiental oriundos de medicamentos. Desta forma, o desperdício do serviço de saúde merece atenção especial em todas as suas etapas de gestão (separação, acondicionamento, estocagem, recolhimento, transporte, tratamento e descarte) devido ao impacto imediato e severo riscos que podem representar (BRASIL, 2006).

O aumento do uso de medicamentos juntamente com a falta de conscientização sobre o descarte adequado dos medicamentos representa um risco ambiental que, podem afetar a qualidade dos solos, águas superficiais, subterrâneas, representam riscos para a saúde humana pois carrega um risco quando mal administrado, o que incentiva a propagação de doenças e degradação do meio ambiente (COSTA, 2019). E ainda pode levar a morte de espécies aquáticas em função à toxicidade de efluentes, aparecimento de bactérias resistentes, além de feminização de peixes em ecossistemas inteiros (MIRANDA et al., 2018).

A contaminação dos corpos hídricos causada pelo descarte incorreto de medicamentos, representa riscos para a saúde da população, pois os tratamentos tradicionais de água não removem os medicamentos porque suas propriedades químicas são persistentes, possuem um potencial de bioacumulação muito elevado e baixa biodegradabilidade. Por isso, não existe um método sanitário que remova totalmente os medicamentos da água, mesmo nas redes de tratamento de esgoto (CRESTANA e SILVA, 2011).



Além do potencial de contaminação do solo, águas superficiais e subterrâneas, a liberação de Resíduos de Serviços de Saúde (RSS) em aterros sanitários ou aterros gerenciados, existe a ameaça de contaminação do ar, pois os RSS são tratados após o procedimento combustão descontrolada liberando poluentes na atmosfera compostos, por exemplo, dioxinas e furanos que são compostos policlorados (BRASIL, 2006).

Pode-se observar a relevância dos impactos ambientais oriunda do descarte de medicamentos no meio ambiente, os quais acabam afetando diferentes ecossistemas. Alguns fatos especialmente preocupantes referem-se aos medicamentos que podem causar dependências físicas ou psíquicas; aos antibióticos; hormônios; anestésicos; antilipêmicos; meios de contraste de raios-X; anti-inflamatórios, entre outras substâncias. (SOUZA et al., 2015)

Os medicamentos, se não descartados adequadamente, danificam e deterioram o solo e o meio ambiente, o que também pode acarretar riscos futuros às pessoas. Alguns medicamentos devem ser incinerados, e esse desconhecimento baseia-se na ausência de informação da população sobre os malefícios ocasionados por algo tão simples como jogar medicamentos no lixo ou guardar medicamentos vencidos em suas casas (BALBINO, 2011).

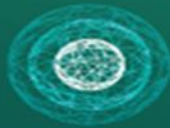
Resíduos de medicamentos requerem tratamento especial e não podem ser eliminados juntamente com resíduos comuns, incluindo: medicamentos vencidos; não usados em sua totalidade em tratamentos; não indicados para consumo humano; e outros (COSTA, 2019).

2.3 DESCARTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

Entre os princípios e ferramentas estabelecidos pela Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), estão a responsabilidade compartilhada pelo ciclo de vida dos medicamentos e logística reversa. (BRASIL, 2010)

A logística reversa é entendida como uma ferramenta de desenvolvimento econômico e social caracterizada por uma série de ações, procedimentos e formas destinadas a possibilitar a coleta e reciclagem de resíduos sólidos para o setor comercial, para reaproveitamento, em seu ciclo ou em outros ciclos de produção ou outro destino final que respeite o meio ambiente corretamente (CAMPANHER, 2016).

Embora a lei exija o Plano de Gestão de Resíduos de Serviços de Saúde



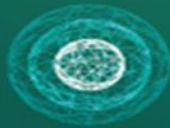
(PGRSS) os comerciantes (por exemplo, farmácias e drogarias) não eram obrigados a realizarem o recolhimento das sobras dos medicamentos de seus clientes, o que incentiva o mau descarte por parte da população (CAMPANHER, 2016).

Para contornar essa situação, o governo federal publicou o Decreto nº 10.388/2020, em junho de 2020. Este documento regulamenta a devolução de medicamentos em todo o território nacional através de pontos de coleta e institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores, com a participação de fabricantes, importadores, distribuidores, comerciantes e consumidores, e trata em detalhes a responsabilidade de toda a cadeia farmacêutica desde o importador até o consumidor, padroniza o dispensador contenedor, equipamentos voltados ao recebimento e armazenamento medicamentos vencidos ou obsoletos, estabelece o número de dispensadores contenedores em relação a população de um município, detalha as regras e instruções de uso do dispensador, define as farmácias e drogarias como localizações dos dispensadores de contenedores, dentre outras informações (BRASIL, 2020).

O principal meio de entrada de medicamentos no meio ambiente é através do descarte direto de medicamentos no sistema de esgotos domésticos tratados ou não em cursos d'água. Segundo os autores na maioria das vezes são descartados de forma incorreta pelas pessoas devido à falta de informação e divulgação sobre os impactos ambientais gerados pelos medicamentos no meio ambiente e por falta de pontos de coleta (MIRANDA e colaboradores, 2018).

Nesse contexto, o Brasil deve enfrentar o problema e propiciar um diálogo aberto que vise possíveis soluções para reverter a situação e reduzir os riscos ambientais causados pelo descarte inadequado de medicamentos. Para superar a falta de informação das pessoas sobre o método, os comportamentos para o descarte apropriado de medicamentos e os efeitos que podem causar no meio ambiente, Souza et al. (2015) afirmam que ações integradas entre os diversos setores e a conscientização da população são essenciais e estimulantes para sua participação em atividades direcionadas à educação ambiental e uso racional de medicamentos. Gasparini et al. (2011) propõem a implementação de projetos municipais voltados à educação da população sobre a uso e descarte corretos de medicamentos.

Os profissionais de saúde também podem contribuir na divulgação dos riscos



ambientais e do descarte adequado, de acordo com Ramos e colaboradores (2017), informar os pacientes sobre o descarte correto é uma das mais importantes medidas, os profissionais de saúde envolvidos no processo de cuidar, devem incentivá-los sobre o uso racional e destinação correta de medicamentos e de todos os RSS que oferecem riscos à saúde e ao meio ambiente.

Outra medida a ser considerada seria o estabelecimento dos locais de coleta e, portanto, o descarte apropriado. Para Balbino et al. (2012), Pessoas e governos devem agir juntos para resolver este grave problema ambiental, por meio da criação de pontos de recolhimento de medicamentos para serem transferidos ao descarte correto, portanto, seria responsabilidade das farmácias e drogarias, também participar da destinação dos medicamentos em desuso e vencidos.

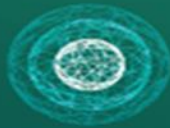
Miranda et al. (2018), entendem que seria fundamental realizar campanhas de informação e conscientização da população pelas próprias autoridades sobre a importância do tema. Cruz e colaboradores (2017) propõem como solução, medidas educativas que estimulem o uso racional de medicamentos, a criação de sistemas de coleta para descarte seguro, na área da saúde pública ou privada, impedindo o acúmulo de medicamentos nas residências e a poluição do meio ambiente.

3 METODOLOGIA

O presente estudo se caracterizou por uma pesquisa qualitativa elaborada com base em materiais já publicados, analisando posições diversas em relação ao tema (GIL, 2008). A partir de buscas em um conjunto de publicações contidas em periódicos, monografias, dissertações, teses e legislações, foi feita uma análise dos conteúdos de cada material, e depois selecionados aqueles materiais que apresentaram relevância em relação aos conceitos importantes à temática e sobre as alternativas para evitar o descarte incorreto de medicamentos no ambiente.

4 DISCUSSÃO

A discussão sobre o descarte de medicamentos necessita do comprometimento da sociedade com a causa, bem como o envolvimento de diversos setores públicos e privados para a mitigação deste descarte incorreto de medicamentos (MEDEIROS;



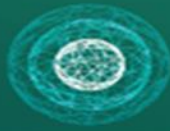
MOREIRA; LOPES, 2014). Portanto, um ponto muito importante que foi destacado no estudo, foi a desinformação da população sobre a forma correta de descarte de medicamentos em desuso e vencidos (MIRANDA e colaboradores, 2018).

A educação em saúde é a ferramenta básica para reduzir os riscos futuros que a prática do descarte incorreto de medicamentos pode causar à sociedade. Através da educação, a população é comunicada, sensibilizada e instruída sobre as consequências à saúde e ao meio ambiente e o descarte correto desses medicamentos, a fim de evitar a poluição de rios, solo e possível contaminação de crianças e animais. É relevante ressaltar que, devido ao risco de intoxicação, contaminação da água e do solo, os resíduos de medicamentos não devem ser descartados no lixo doméstico, pias, vasos sanitários ou no chão. Com esse conhecimento dos problemas e riscos à saúde, torna-se imprescindível que a população tenha informações sobre a forma correta de destinação de medicamentos em desuso nos domicílios. O acúmulo desses medicamentos nas casas geralmente ocorre devido a interrupções de tratamentos, restos de medicamentos, medicamentos vencidos e uso inadequado por não cumprimento do tratamento correto prescrito pelo médico (PINTO et al., 2017).

Souza e colaboradores (2015) ressaltam que é fundamental conscientizar a sociedade em geral sobre a forma correta e saudável de destinar medicamentos vencidos ou em desuso e enfatiza a relevância dessas medidas para a saúde.

Atualmente, enfrentamos um problema observado e bastante discutido no mundo todo, que é o armazenamento e descarte incorreto de medicamentos em casa, pois a grande maioria dos serviços de saúde não informa a população sobre a relevância do descarte consciente de medicamentos e seus possíveis malefícios à saúde pública e ao meio ambiente. Enquanto os medicamentos forem descartados no lixo doméstico, nos vasos sanitários e nas pias domésticas, eles contribuem para danos à saúde e desequilíbrios do ecossistema por meio da contaminação. Esses são elementos que podem causar problemas de saúde e danos ambientais que ocorrem quando não há planejamento e destinação adequada dos resíduos gerados durante a produção. Por isso, há programas dentro dessas indústrias para dar destinação adequada a esses resíduos produzidos em laboratório (PINTO e colaboradores, 2014).

Um outro ponto relevante na pesquisa foi sobre as responsabilidades das indústrias em relação aos medicamentos que estão a vencer em farmácias, postos de saúde e nas residências dos utilizadores dos serviços de saúde, e o órgão responsável



por fiscalizar e regulamentar a coleta desses medicamentos para descarte apropriado.

Segundo a legislação brasileira, os estabelecimentos e instituições prestadoras de serviços na área da saúde são responsáveis pela coleta e destinação final de todos os resíduos produzidos nos serviços de saúde, devendo atender às normas e exigências legais, desde o momento em que são gerados até a destinação final (BRASIL, 2020).

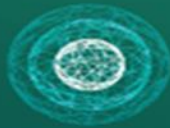
No entanto, um aspecto relevante na pesquisa que pode contribuir para a redução do descarte de medicamentos seria a prática do uso racional de medicamentos, de acordo com as políticas de medicamentos, é o processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade (BRASIL, 2001, p.37).

Observou-se que a prática de uso racional de medicamentos ajudaria a reduzir a automedicação da comunidade para evitar possíveis agravos como intoxicações e resistência bacteriana, bem como o desperdício de medicamentos que seriam jogados no lixo após o término e a interrupção do tratamento, ou até mesmo guardados nos domicílios. (SECRETARIA DA SAUDE, 2018).

O uso apropriado dos medicamentos, na quantidade certa conforme a individualidade de cada pessoa, impediria o desperdício de medicamentos e restos, que não seriam reaproveitados em outro momento ou jogados no lixo doméstico. E também tem sido destacada a relevância de educar a sociedade sobre os perigos que a automedicação pode causar para a saúde humana, e a cessação do tratamento sem orientação de um profissional (FRANCESCHET-DE-SOUSA, 2010).

Outro aspecto relevante visto na literatura que colabora para a automedicação, intoxicação, contaminação do solo e da água, é o armazenamento inadequado e utilização de medicamentos encontrados nas conhecidas “Farmacinhas Caseiras”, ou seja, os medicamentos restantes de tratamentos já finalizados e que são reaproveitados em casa, e que estão ao alcance de qualquer pessoa (ROSEMAN, 2012).

A taxa de mortalidade infantil por ingerir medicamentos é muito alta. Na maior parte das vezes, as crianças são intoxicadas por medicamentos que se encontram em farmácias caseiras, muitas vezes por medicamentos que ainda estão no prazo de validade, porém não serão mais utilizados, pois o tratamento foi encerrado ou interrompido (ROSEMAN, 2012).



A incitação ao elevado consumo, a compra de medicamentos e a facilidade com que a população adquire medicamentos nas farmácias e drogarias cooperam para a produção de novos resíduos e estocagem de medicamentos nas casas, muitas vezes fora da validade e sem uso e, portanto, são descartados de forma incorreta (PEREIRA e colaboradores, 2019).

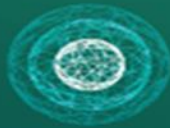
A automedicação e o uso irracional de medicamentos colaboram para que os medicamentos sejam um dos principais motivos de intoxicação, juntamente com o descarte incorreto de medicamentos, como em vasos, vasos sanitários, lixo doméstico, pias, esgoto, queima a céu aberto, gera grande impacto ambiental. Portanto, o uso racional de medicamentos e seu descarte correto são essenciais para a preservação do meio ambiente e da saúde humana e animal. Nesse contexto, a logística reversa de medicamentos vencidos ou não utilizados em domicílio constitui um conjunto de medidas, procedimentos e meios voltados para o recolhimento e destinação final ambientalmente apropriada dos medicamentos (SECRETARIA DA SAUDE, 2018).

O estudo é intitulado: "Poluição da água por resíduos de medicamentos: foco no cloridrato de fluoxetina". Em sua conclusão relata que a presença de medicamentos nas águas foi apresentada através de dados levantados no Brasil, Europa e nos EUA, constatando necessidade de medidas para mitigar a contaminação E os responsáveis pela presença desses medicamentos são o consumo crescente de medicamentos e seu descarte inadequado e estes são os causadores da contaminação (BORRELY e colaboradores, 2012).

A contaminação de todos os recursos hídricos é considerada um risco à saúde do ser humano e ao ambiente, contribuindo para o surgimento de diversas doenças e o desaparecimento de espécies, de animais e de outras espécies aquáticas. É considerada uma problemática também, a presença de antibióticos onde ao entrar em contato com as bactérias se tornam resistentes a estes. (BALBINO; CARDOSO, M.; BALBINO, CARDOSO, E., 2017).

A presença de antibióticos no meio ambiente representa um problema tanto para o ambiente em que são introduzidos quanto para a saúde pública, pois a exposição a esses medicamentos causa resistência bacteriana. Assim, podem levar à erradicação de bactérias consideradas boas para o meio ambiente e potencializar outras, colaborando para o desenvolvimento de bactérias prejudiciais à saúde das pessoas.

Outro agravante é a presença do hormônio estrogênio, que pode alterar o



sistema reprodutivo de peixes e organismos aquáticos (ALMEIDA, BASTISTA e colaboradores, 2014). Desse modo, a automedicação e o desconhecimento sobre os malefícios à saúde que essas substâncias podem causar têm contribuído para o descarte incorreto, o que propiciou o surgimento de doenças. Por outro lado, o uso racional no contexto da logística reversa de medicamentos poderia reduzir a contaminação por resíduos de medicamentos, pois reduziria a quantidade de medicamentos que seriam reaproveitados nos domicílios (RAMOS e colaboradores, 2017)

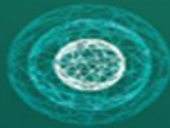
Atualmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela regulamentação e fiscalização de todos os estabelecimentos de saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em colaboração com o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), que é a entidade encarregada de estabelecer normas e padrões relacionados ao meio ambiente, e que aplica a Lei nº 12.305/2010 e o Decreto nº 10.388/2020 para regulamentar o descarte de medicamentos no Brasil.

Durante a pesquisa constatou-se que não existia uma lei que regulamentasse especificamente a prática do descarte de medicamentos no Brasil, porém isto mudou com a publicação por parte do governo federal do Decreto nº 10.388/2020 em 05 de junho de 2020, onde tal decreto dispõe o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores, com o decreto em vigor tornou-se a base para regulamentar a prática do descarte de medicamentos.

O decreto prevê que os consumidores devem realizar o descarte dos medicamentos domiciliares fora do prazo de validade ou não abrangendo as embalagens, nos pontos de coleta em drogarias, farmácias ou outros pontos designados pelos comerciantes. Drogarias e farmácias devem fornecer e manter pelo menos um ponto fixo de recolhimento a cada 10.000 habitantes. A coleta dos medicamentos descartados é de responsabilidade das empresas farmacêuticas e distribuidores. (BRASIL, 2020)

O Capítulo III do decreto supracitado, contém no artigo 3º a estruturação e implantação do sistema de logística reversa para medicamentos em domicílios vencidos ou não mais utilizados, bem como sua embalagem.

Logística Reversa: instrumento de desenvolvimento econômico e social



caracterizado por um conjunto de ações, procedimentos e meios destinados a viabilizar a coleta e a restituição dos resíduos sólidos ao setor empresarial, para reaproveitamento, em seu ciclo ou em outros ciclos produtivos, ou outra destinação final ambientalmente adequada; (BRASIL, 2010, p.56). Desta forma, a logística reversa, ao ser implementada, impediria o acúmulo de medicamentos nas residências que passam a ser destinados adequadamente pela indústria farmacêutica.

Para Balbino e colaboradores (2017) o descarte correto de medicamentos só pode se tornar uma realidade com a implementação de uma legislação efetiva e aplicável que ofereça alternativas concretas para esse problema.

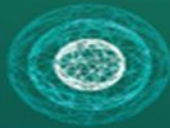
A criação do Decreto nº 10.388/2020 publicado pelo governo federal, instituído em 2020, estabeleceu o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores, onde foi um grande passo para evitar o descarte incorreto de medicamentos. Porém, se faz necessário o aumento de fiscalização para a verificação das implementações desta legislação em todo o Brasil, pois existem poucos pontos de coletas já implantados e em funcionamento. Uma solução para o descarte seguro é a criação de um sistema de coleta oficial, que possa ser de alcance nacional, através de medidas governamentais que divulguem esse sistema.

Outra alternativa para divulgação em relação ao descarte adequado de medicamentos, é conter a informação na bula do medicamento ou na embalagem secundária, onde maiores detalhes poderiam ser acessados por meio de QR CODE.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Grande parte da população brasileira possui medicamentos em casa e destinam suas sobras de maneira incorreta por falta de informação sobre o descarte adequado. Alguns dos elementos que cooperam para a produção desnecessária de medicamentos por parte da população são: práticas de consumo, publicidade agressiva e automedicação.

Dentre os problemas ambientais decorrentes do descarte incorreto de resíduos de medicamentos, sobressaem: degradação do solo, poluição das águas, poluição do ar, proliferação de bactérias e modificação de ecossistemas.



Há necessidade de promover educação ambiental e em saúde, campanhas de conscientização da população sobre o consumo racional e o descarte correto de medicamentos. Os profissionais de saúde também podem atuar como propagadores de informações sobre os riscos ambientais e para a saúde pública decorrentes do descarte inadequado e orientar os usuários de medicamentos sobre a maneira adequada.

O presente estudo pode ser utilizado como base para outros por elencar os problemas e possíveis soluções voltadas para o descarte de medicamentos, sendo possível avaliar suas aplicações e resultados, e com isto sugerir uma política pública que envolva toda a sociedade com resultados efetivos.

É de grande importante que o assunto seja debatido por órgãos públicos, empresas do ramo farmacêutico e população em geral, visto que o descarte inadequado de medicamentos gera riscos ambientais e na saúde resultantes. Por isso, é fundamental que medidas sejam tomadas a fim de auxiliar e nortear ações para a conscientização da população e estruturação social quanto a forma correta do descarte destes medicamentos contribuindo para a promoção da saúde pública, preservação do meio ambiente e para discussões complementares.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Rodrigo Batista *et al.* **Uso racional de medicamentos numa proposta integrada de educação em saúde.** Instituto Federal do (IFPR), Palmas, n.1, p.1-5, 2014.

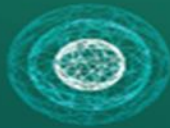
BALBINO, E. C.; BALBINO, M. L. C. **O descarte de medicamentos no brasil: um olhar socioeconômico e ambiental do lixo farmacêutico.** *Âmbito Jurídico*, n. 86, 2011.

BALBINO, M. L. C.; BALBINO, E. C. **O descarte de medicamentos no Brasil: Um olhar socioeconômico e ambiental do lixo farmacêutico.** *Revista Brasileira de Estudos Jurídicos*, v.7, n.1, p.87-100, 2012.

BALBINO, M. L. C.; BALBINO, E. C. **O descarte de medicamentos no Brasil: Um olhar socioeconômico e ambiental do lixo farmacêutico.** *Revista Brasileira de Estudos Jurídicos–Faculdades Santo Agostinho, Montes Claros*, v. 7, n. 1, p. 87-100, 2017.

BORRELY, S. I. *et al.* **Contaminação das águas por resíduos de medicamentos: Ênfase ao cloridrato de fluoxetina.** *Mundo da Saúde*, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 556–563, 2012.

BRASIL. Ministério da Justiça. **Lei nº 12.305, de agosto de 2010. Institui a Política**



Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei no 9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm
Acesso em: 28 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aprova a Política nacional de medicamentos.** Portaria n.o 3.916. v. 25, Brasília: Ministério da Saúde, p. 1–40, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Política Nacional de Resíduos Sólidos.** Brasília: MMA, 2019.

BRASIL. Decreto Nº 10.388, de 5 de Junho de 2020. **Instituí o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores.** Diário Oficial da União: Brasília, DF, Edição: 107-A, 5 junho de 2020.

CAMPANHER, R. **Descarte adequado de medicamentos: percepção socioambiental do empresário de drogarias frente à Logística Reversa.** Dissertação (Mestrado em Educação, Ambiente e Sociedade) - Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino, São João da Boa Vista, 2016.

COSTA, D. A. O. **Diagnóstico do sistema de coleta de resíduos de medicamentos pós-uso na cidade de Natal/RN.** Monografia (Bacharelado em Engenharia Ambiental) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

CRESTANA, G. B.; SILVA, J. H. **Fármacos residuais: panorama de um cenário negligenciado.** Rev. Intern. Direito e Cidadania, n.9, p. 55-65. 2011.

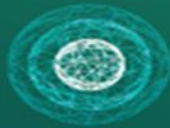
CRUZ, M. J. B.; AZEVEDO, A. B.; CRUZ, H. L.; BODEVAN, E. C.; ARAUJO, L. U.; SANTOS, D. F. **Descarte de medicamentos em municípios do Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil.** Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência e Tecnologia, v.5, n.1, p.85-90, 2017. DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.00802>

FRANCESCHET-DE-SOUSA, Iane *et al.* **Uso racional de medicamentos: relato de experiência no ensino médico da Unesc, Criciúma/SC.** Rev. bras. educ. méd, Brasília v. 34, n. 3, p. 438-445, 2010.

GASPARINI, J. C.; GASPARINI, A. R.; FRIGEIRI, M. C. **Estudo do descarte de medicamentos e consciência ambiental no município de Catanduva- SP.** Revista Ciências & Tecnologia, v.2, n.1, p.38-51, 2011.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social** 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

MEDEIROS, M. S. G.; MOREIRA, L. M. F.; LOPES, C. C. G. O. **Descarte de medicamentos: Programas de recolhimento e novos desafios.** Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 651–662, 2014.



MIRANDA, A. C.; *et al.* **Avaliação do conhecimento dos consumidores de duas cidades da Grande SP, Brasil, sobre os impactos causados pelo descarte incorreto de medicamentos.** Revista Interciência, v.43, n.8, p.580-584, 2018.

PEREIRA, Francisco Gilberto Fernandes *et al.* **Conhecimento e comportamento autorreferidos sobre descarte domiciliar de medicamentos.** Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental, Rio de Janeiro, v.11. n.1, p. 154-159, 2019.

PINTO, G. M. F. *et al.* **Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil.** Engenharia Sanitaria e Ambiental, Paulínia, v. 19, n. 3, p. 219–224, 2014.

PINTO, Natália Bitu; LUSTOSA, Jacqueline Pires Gonçalves; DE ALUSTAU FERNANDES, Maria do Carmo. **O descarte incorreto de fármacos e seus impactos no meio ambiente e na saúde pública.** Revista de Pesquisa Interdisciplinar, Cajazeiras, v. 2, n. 2, 563-570, 2017.

PONEZI, A.N. *et al.* **Fármacos em matrizes ambientais – revisão,** Campinas: Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBAUNICAMP), 2006, 11p.

RAMOS, H. M. P.; CRUVINEL, V. R. N.; MEINERS, M. M. M. A.; QUEIROZ, C. A.; GALATO, D. **Descarte de medicamentos: Uma reflexão sobre os possíveis riscos sanitários e ambientais.** Revista Ambiente & Sociedade, v.20, n.4, p.145-168, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-4422asoc0295r1v2042017>

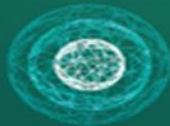
ROSEMAN. **Seja qual for o fracionamento, o brasileiro vai levar em maior quantidade na farmácia.** E codesenvolvimento.org, 09 de novembro de 2012. Disponível em: <http://www.ecodesenvolvimento.org/posts/2012/novembro/seja-qual-for-o-fracionamento-o-brasileiro-vai#ixzz66Jrkminr>. Acesso em: 29 abr. 2023.

SECRETARIA DA SAÚDE. **Logística Reversa de Medicamentos,** 2018. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Logistica-reversa-de-medicamentos> Acesso em: 03 abr. 2023.

SOUZA, C. D. F. A.; FALQUETO, E. **Descarte de Medicamentos no Meio Ambiente no Brasil.** Revista Brasileira Farmácia, v.96, n.2, p.1142-1158, 2015.

VATOVEC, C.; VAN WAGONER, E.; EVANS, C. **Investigating sources of pharmaceutical pollution: Survey of over-the-counter and prescription medication purchasing, use, and disposal practices among university students.** Journal of Environmental Management, v.198, p.348-352, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.04.101>

ZIRABA, K.; HAREGU, T. N.; MBERU, B. **A review and framework for understanding the potential impact of poor solid waste management on health in developing countries.** Archives of Public Health, v.74, n.1, p.1-11, 2016.



OBTENÇÃO DA FARINHA DA CASCA E DA SEMENTE DO MELÃO PARA ELABORAÇÃO DE PÃO CASEIRO

Ana Paula dos Santos Souza⁵
Greyce Kelly Lemes Dourado⁶
Alline Emannuele Chaves Ribeiro⁷

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi obter as farinhas da casca e da semente de melão e do mix das farinhas, elaborar pães caseiros com substituição parcial da farinha de trigo pelas farinhas obtidas, e avaliar as propriedades físico-químicas das farinhas e dos pães obtidos. Diferentes propriedades físico-químicas em relação aos teores de umidade e cinzas, ao pH e à acidez titulável total foram observadas entre as farinhas analisadas. Foi possível observar que ao substituir parcialmente a farinha de trigo por farinhas oriundas de resíduos da agroindústria do processamento do melão, diferentes formulações de pães caseiros puderam ser elaboradas, e conseqüentemente, as características físico-químicas desses foram alteradas. Portanto, é possível desenvolver produtos de panificação utilizando a casca e as sementes do melão podendo agregar valor aos resíduos oriundos da agroindústria alimentícia.

Palavras-chave: Agroindústria; Fibras; Panificação; Resíduos; Subprodutos.

1 INTRODUÇÃO

A farinha é um ingrediente que pode ser empregado para a realização de uma variedade de produtos. O pão está dentre eles, uma opção de grande preferência no consumo humano. Ademais, diversos tipos de frutas têm sido utilizados para fabricação de farinhas, porém, não há estudos referentes a farinhas de fruta feitas com a cajá-manga (HEIDMANN, *et al*, 2016).

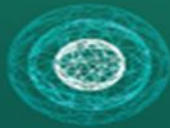
O fruto melão (*Cucumis melo* L.) é de clima tropical e possui feição redondo a ovalado. Trazendo características que diferem os tipos dessa fruta, um exemplo disso é a multiplicidade de tons de casca, incluindo amarela, branca ou verde. A polpa pode ser branca a creme, laranja, salmão ou verde-claro. Entretanto, melões de casca amarela são os mais populares. (NOVELLO, 2017).

Dentre as frutas altamente produzidas e exportadas no Brasil, o melão, que é uma fruta de origem asiática e africana, é um dos principais elementos da família Cucurbitácea, e digno de um grande destaque. Sua popularidade está ligada ao seu caráter nutricional e seus respectivos aspectos sensoriais, formados por textura macia,

⁵ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA.

⁶ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA.

⁷ Doutora em Agronomia pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Mestre em Engenharia Agrícola pela Universidade Estadual de Goiás (UEG). Bacharel em Química Industrial (UEG). Professora do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.



essência suave e paladar adocicado, que torna com que a fruta seja abundantemente consumida em seu formato in natura, em sucos e saladas, sendo também utilizada pela indústria alimentícia na produção de polpas, sorvetes, geleias e iogurtes (MARYANTO; DARYONO, 2011; TUAN *et al.*, 2019).

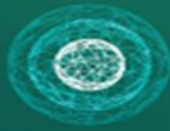
O melão sobressai-se por ser rico em água e fibras e pela fonte de vitaminas, sendo elas: vitamina A, B1, B2, B5 e C, e por conter cálcio, fósforo, sódio e potássio, trazendo assim grandes benefícios a saúde. (BRASIL, 2016), e suas cascas e sementes possui potencial de ser aproveitadas na formulação de produtos alimentícios para consumo humano, já que quase sempre são descartados por seus consumidores que desconhecem sua possível aplicação. Uma excelente maneira de melhorar a nutrição de novos produtos é usar subprodutos ou resíduos de frutas e vegetais, pois são ricos em vitaminas, minerais e fibras. (MIGUEL *et al.*, 2008).

Os principais procedimentos de frutas processadas são designados a sucos, néctares, drinques de frutas e polpas, onde avaliou-se em aproximadamente 23,8 milhões de toneladas do consumo brasileiro (SEBRAE, 2015). Contudo, de acordo com De Sena Aquino *et al.* (2010), polpa de frutas é o processamento que possui a maior produção e geração de resíduos, levando ao desperdício e dano para as empresas e ao meio ambiente.

Dentre uma das técnicas aplicadas para a conservação de alimentos, temos a secagem de produtos biológicos que demonstram benefício. (LECH *et al.*, 2017). A secagem, por sua vez, tem como objetivo principal possibilitar a redução considerável da deterioração enzimática e oxidativa do alimento, por via da remoção total ou parcial de uma fase líquida ou gasosa por meio da aplicação da energia térmica, concedendo assim, uma abundante conservação e vida de prateleira ao produto (KROKIDA *et al.*, 2003; FIOREZE, 2004).

Dando importância à quantidade de resíduos provenientes do processamento do melão, é fundamental utilizá-los corretamente para produzir farinha. (MACAGNAN *et al.*, 2014). Porém, quando em ingrediente principal na criação de artigos de panificação é importante a verificação dos aspectos tecnológicos. A realização de ensaios físicos, como: índice de concentração de água e de óleo e poder de expansão, são de extrema importância para a aplicabilidade e durabilidade da massa, pela associação às características de textura dos produtos alimentícios (REIS; ASCHERI; DEVILLA, 2010).

As farinhas derivadas dos resíduos de frutas quando adicionadas aos alimentos,



podem retratar ao consumidor um produto mais saudável. (LACERDA *et al.*, 2009). Consequentemente, é torna-se muito importante a caracterização de resíduos e subprodutos oriundos do processamento do melão, a fim de possibilitar um uso ou descarte consciente, podendo, assim, agregar valor aos resíduos e subprodutos agroindustriais ou evitar descarte inadequado.

Os objetivos do presente estudo foram obter as farinhas da casca e da semente de melão para elaboração de pães caseiros; e avaliar as propriedades físico-químicas das farinhas da casca e da semente de melão e do mix e dos pães elaborados a partir da substituição parcial da farinha de trigo pelas farinhas obtidas.

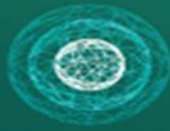
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 AGROINDÚSTRIA ALIMENTÍCIA

A agroindústria alimentícia brasileira está vivenciando uma fase de demasiada reestruturação, que é resultante da elevação das modificações técnicas e organizacionais a desde a segunda metade dos anos 70 e que sucedem a moldar o desempenho das empresas inseridas no Brasil. O aumento da disputa externa e as mudanças no delineamento do consumidor interno podem ser retratos de membros definitivos desse processo (BELIK,1994).

A intensidade da tendência do crescimento demográfico mundial, a elevação da renda nos países em crescimento, o desempenho da urbanização e o consecutivo aumento da demanda por alimentos retratam um caminho para o Brasil mostrar-se como fornecedor primordial global de alimentos. A garantia da supremacia alimentar não se dá apenas por mercadorias de origem primária, sendo necessário processamento de seus produtos, pois, alimentos produzidos além de conceber maior valor associados às firmas brasileiras, possui também uma grande durabilidade, sendo capaz de ser exportados para regiões extremas (SINDONIO *et al.*,2013).

A Agrícola Famosa, maior produtora e exportadora de melão e melancia do país onde sua sede se localiza em Mossoró (RN), estimou-se aumentar mais de 10% os embarques de frutas para a Europa da nova safra iniciada em agosto de 2022 até abril de 2023, totalizando-se 220 mil toneladas. Onde essa elevação está ligada a três fatores: a qualidade da fruta que ao ser colhida apresenta-se boa, a produtividade



relacionada as diversidades, e o encerramento da safra do mercado europeu que ocorreu em decorrência do calor afetando as lavouras e à diminuição da área (SILVA, 2022).

2.2 MELÃO

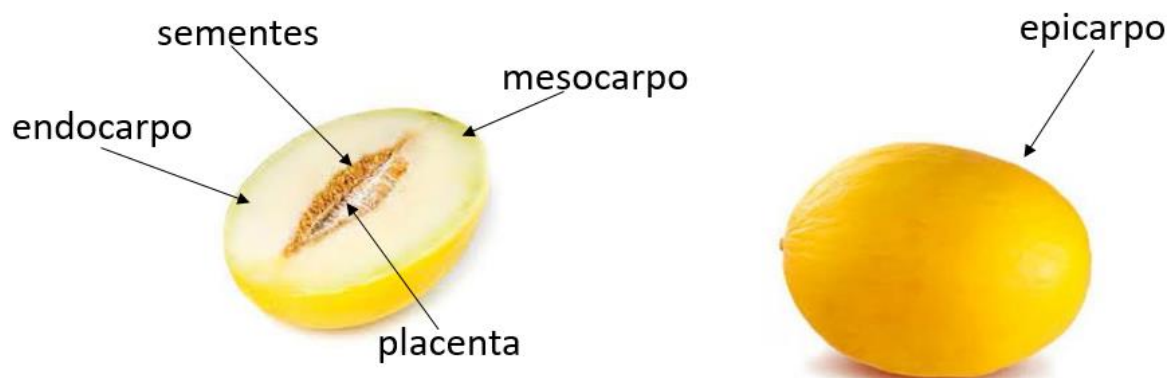
O melão (*Cucumis melo* L.) é uma fruta da família das cucurbitáceas, de clima tropical, proveniente dos vales quentes do Irã e do Noroeste da Índia. Essa por ser uma das maiores culturas de crescimento nas exportações de produtos hortícolas pelo país (DALASTRA *et al.*, 2016).

As diversidades de maior expressão são os melões do tipo Cantaloupe e Honey Dew, fabricados principalmente na Espanha, Estados Unidos e Israel. Já no Brasil, produzem melões cultivares ou híbridos do tipo amarelo-ouro, também os Pele-de-Sapo, Net Melon, Cantaloupe, Orange e Galia, que tem sido desfrutado pelos produtores, prosseguindo a tendência de acréscimo na demanda por frutos aromáticos e aumento na procura pelos híbridos, devido a sua produtividade e uniformidade (PADUAN *et al.*, 2007).

A qualidade em frutos de melão está relacionada à precocidade, quantidade da produção, aparência (formato, tonalidade da casca e polpa, presença de rendilhamento ou não) qualidade de polpa e capacidade de armazenagem. A qualidade da polpa é possível analisar pelo teor de açúcares (que são influenciados pelo conteúdo da sacarose medidos pelo total de sólidos solúveis, comercialmente frutos com teores entre 12-15% são classificados como excelente qualidade, e próximos de 9% são considerados aceitáveis, e abaixo disto não são comercializáveis), e também pela fragrância, consistência/textura, firmeza e coloração. (RIZZO; BRAZ, 2001).

Quanto a estrutura física (Figura 1), o melão é composto por epicarpo (parte externa do fruto), mesocarpo (parte intermediária, estando entre a polpa e a casca) e endocarpo (cavidade estrutural do fruto, sendo a polpa). O orifício interno é constituído por, em média 200 a 600 sementes que são separadas da polpa por uma cutícula, de aspecto viscoso, denominada placenta (Figura 2.1) (MCCREIGHT; NERSON E GRUMET, 1993; QUEIROGA *et al.*, 2010).

Figura 1. Estrutura física do melão



Fonte: MCCREIGHT; NERSON E GRUMET, 1993; QUEIROGA *et al.*, 2010.

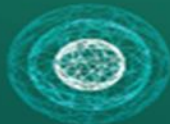
2.2.1 Composição química do melão

Encontram-se uma grande variedade de tipos da fruta melão, porém referencia-se neste estudo o tipo melão Valenciano Amarelo ou Melão-Ouro. O melão Valenciano é uma das cultivares mais populares e desfrutada em todo o Brasil, possui cascas amarelas e sua polpa de tonalidade branca, tem-se o formato arredondado oval, e caracterizado como inodoro (Não exala cheiro), e seu peso médio varia entre 1,2 até 4,0Kg (SILVA, 2017).

O melão é uma fruta com potencial valor nutricional e funcional (Tabela 1). O melão contém altos níveis de provitamina A(β -caroteno) que, além de ser um poderoso antioxidante, também é essencial para a visão, e necessário para manter a pele e a membranas da mucosa saudáveis. É uma fruta que contém uma fonte de vitaminas do complexo B, como a niacina e o ácido pantotênico, vitamina C e minerais como manganês e o potássio, polifenóis e fibras alimentares, cinza, lipídeos, proteínas, carboidratos, cálcio, ferro, cobre (MOREIRA; LOPES, 2013).

Tabela 1. Tabela de valor nutricional do melão

Nutriente	Quantidade	% VD*
Valor energético	29.4 kcal = 123kJ	1%
Carboidratos	7,5g	3%
Proteínas	0,7g	1%
Fibra alimentar	0,3g	1%
Fibras solúveis	0,0g	-
Cálcio	2,9mg	0%
Vitamina C	8,7mg	19%
Piridoxina B6	0,0mg	0%
Manganês	0,1mg	4%
Magnésio	6,0mg	2%
Fósforo	10,1mg	1%



Ferro	0,2mg	1%
Potássio	216,0mg	-
Cobre	0,0ug	0%
Zinco	0,1mg	1%
Sódio	11,2mg	0%

* % Valores diários com base em uma dieta de 2.000 Kcal ou 8.400kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades. Fonte: TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, 2023

As principais características fitoquímicas do melão são: saponinas, cumarinas, cardiotônicos, cianogenéticos, alcaloides, taninos, antraquinonas, flavonoides, e óleos voláteis (MULLER, et al., 2013).

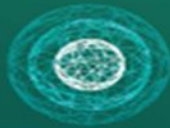
Saponinas é constituída por detergentes, emulsificantes e são utilizadas em farmacêutica, pois apresenta propriedades expectorantes, diurética e anti-inflamatório. De acordo com (SCHENKEL, et al., 2001) a saponinas é uma solução aquosa que forma espuma e suas estruturas forma uma parte lipofílica chamada aglicona ou sapogenina e outra parte hidrofílica possuindo uma ou mais açúcar. Alcaloides e taninos: Polifenóis, que são compostos orgânicos com diversas ligações de hidrogênio e oxigênio.

Eles vivem principalmente na parte externa de diferentes tipos de plantas e se protegem contra predadores e pragas. Isso ocorre porque seus sabores amargos e a sensação de estreitamento impedem os ataques de insetos. (MARINI, 2017).

As antraquinonas são componentes dos quinônicos, e proveniente do antraceno, que possui agrupamentos com diferentes anéis conectados. Fazem parte do grupo das quinonas junto com as naftoquinonas, que têm efeitos antiparasitários e antifúngicos, mas não têm uso terapêutico. A planta os usa porque a protegem de insetos e doenças e impedem que outras espécies cresçam em seu local. (EDUCAÇÃO, 2018).

Os dois tipos de flavonoides, flavonas e flavonóis (também conhecidos como hidroxiflavonas), são encontrados principalmente em flores, raízes, madeiras e alimentos de origem vegetal. Os flavonoides, que são polifenólicos e pertencem a um grupo específico de metabólitos secundários, desempenham um papel significativo no processo de crescimento, desenvolvimento e defesa das plantas contra os patógenos. A maioria das plantas contém flavonoides concentrados em sementes, cascas, raízes, folhas e flores. (COELHO, 2014).

Como antioxidantes e inibidores enzimáticos, as cumarinas impactam significativamente a fisiologia das plantas. Essa classe de substâncias controla o crescimento vegetal, a fotossíntese e a defesa contra as plantas. O interesse das



cumarinas no desenvolvimento da síntese orgânica aumentou devido à sua variedade de propriedades biológicas relacionadas. Isso permite a obtenção de compostos em maior escala e a obtenção de novos derivados com aplicações industriais e biológicas. (FRANCO et al., 2021).

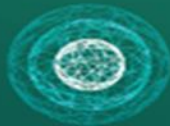
2.2.2 Produção de melão no Brasil

A China é o maior produtor mundial de melão e representa cerca de 55,0 % da produção global no ano de 2005. Também é o país com a maior superfície cultivada. Além do Brasil, outros países são os maiores produtores de melão do mundo: Turquia, Irã, Estados Unidos, Espanha e Índia. Entre os países com as maiores áreas de plantio, a Espanha teve a maior produtividade média de 29,0 t/ha. Os Estados Unidos da América, a China e o México ficaram em 12º lugar, respectivamente. (MENDES *et al.*, 2008).

O melão é uma das culturas de maior importância econômica estratégica para a região Nordeste do Brasil, detém 95% da produção nacional, com destaque para os estados Rio Grande do Norte, com 55,5%; Ceará, com 28,7%; e Bahia e Pernambuco, com 10,7% (IBRAF, 2004; IBGE, 2004).

O melão tem grande importância para o comércio de frutas frescas do Brasil. Ele representa o terceiro produto em valor de exportação. No mundo, a exportação de melões brasileiros fica entre as seis maiores. No mercado internacional, a qualidade do melão brasileiro é o atrativo para sua alta aceitação. Mesmo com todas as vantagens competitivas, a produção brasileira é pequena, considerando-se o grande potencial edafoclimático do país. Na composição global do plantio predomina o melão Amarelo. As grandes empresas produzem em média 90% de melão Amarelo, sendo o restante dedicado às outras variedades (AGRIANUAL, 2004).

O clima do Vale do São Francisco é caracterizado por altas temperaturas e baixa umidade relativa do ar, criando um ambiente propício para o desenvolvimento da cultura do melão. Essas condições climáticas peculiares, aliadas a técnicas modernas de cultivo, permitiram o desenvolvimento de variedades de melão de excelente qualidade na região. O melão produzido no Vale do São Francisco é reconhecido tanto no mercado nacional quanto no internacional, sendo exportado para diversos países. A disponibilidade de produção durante todo o ano é uma vantagem significativa, pois



permite um suprimento constante de melões frescos para o mercado (SILVA, *et al*, 2008).

2.3 ELABORAÇÃO DE FARINHA DE FRUTAS

Os resíduos de alimentos produzidos na nação têm um grande impacto tanto no meio ambiente quanto na sociedade. As perdas ocorrem em toda a cadeia produtiva, o que torna necessário transformar esses resíduos em novos alimentos, para uma devida colaboração com o meio ambiente e uma forma também de agregar uma dieta nutritiva do consumo humano. (PATEL, 2016).

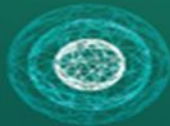
Uma abrangência de produtos em pó deriva das farinhas diferentes em composição química e características. As farinhas entram no processo de produção como matérias primárias, preservadas ou produtos finais na produção de alimentos. As propriedades sensoriais e nutricionais da farinha e outros produtos alimentícios devem ser mantidas durante o processo de alimentação. (COSTA *et al.*, 2008).

O uso de farinhas de frutas para a elaboração de novas formulações de produtos vem crescendo consideravelmente (FERREIRA, 2013). A adição de fibras e outros componentes das frutas em vários produtos devem-se ao grande interesse da população por consumir alimentos mais saudáveis (ARAÚJO; MENEZES, 2010).

2.4 PANIFICAÇÃO

A panificação é uma das formas mais antigas de preparação de alimentos e sua história remonta aos primórdios da civilização humana. Acredita-se que a produção de pão tenha começado há cerca de 10.000 anos, em resumo, a história da panificação está intimamente ligada à história da humanidade, e seu desenvolvimento ao longo dos tempos é uma evidência da importância do pão como alimento básico e cultural (CARMIGNOL, *et al*, 2017).

Em relação aos ingredientes essenciais para a produção do pão francês, temos que a farinha de trigo é um dos principais componentes. Além da farinha de trigo, o pão francês também requer a presença de outros ingredientes fundamentais, como o cloreto de sódio, popularmente conhecido como sal, e a água. O sal desempenha um papel importante no sabor do pão, além de regular a fermentação e retardar o crescimento excessivo da massa. A água, por sua vez, é essencial para hidratar os ingredientes e



promover a formação da massa (FERREIRA, et al, 2021).

O glúten é uma proteína encontrada naturalmente na farinha de trigo e em outros grãos, como cevada e centeio. A capacidade do glúten de proporcionar extensibilidade e consistência à massa, juntamente com sua habilidade de reter o gás carbônico, é o que torna o glúten importante nos processos de panificação, pois este, promove o crescimento e a formação de alvéolos na massa, o que resulta no aumento de volume do pão (CARMIGNOL, *et al*, 2017).

Fazer pão em casa pode trazer diversos benefícios. Além de permitir que se tenha controle sobre a qualidade dos ingredientes utilizados, também oferece a oportunidade de personalizar o sabor e a textura do pão de acordo com suas preferências, pode-se escolher uma farinha de trigo de boa qualidade, preferencialmente integral ou com grãos mais inteiros, o que adiciona mais fibras e nutrientes à receita, bem como, não ter conservantes e aditivos artificiais frequentemente encontrados em pães industrializados (Christiano, *et al*, 2014).

Esses são apenas alguns exemplos entre a vasta variedade de produtos que podem ser feitos a partir da panificação: pão doce, pão francês, pão de fôrma, pão de massa sovada. Doces: Bolacha (ou biscoito), tortas doces; salgados e sanduíche. Cada tipo de pão, biscoito, rosca ou salgado pode ter diferentes ingredientes, técnicas de preparo e características, proporcionando uma ampla gama de opções.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 OBTENÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

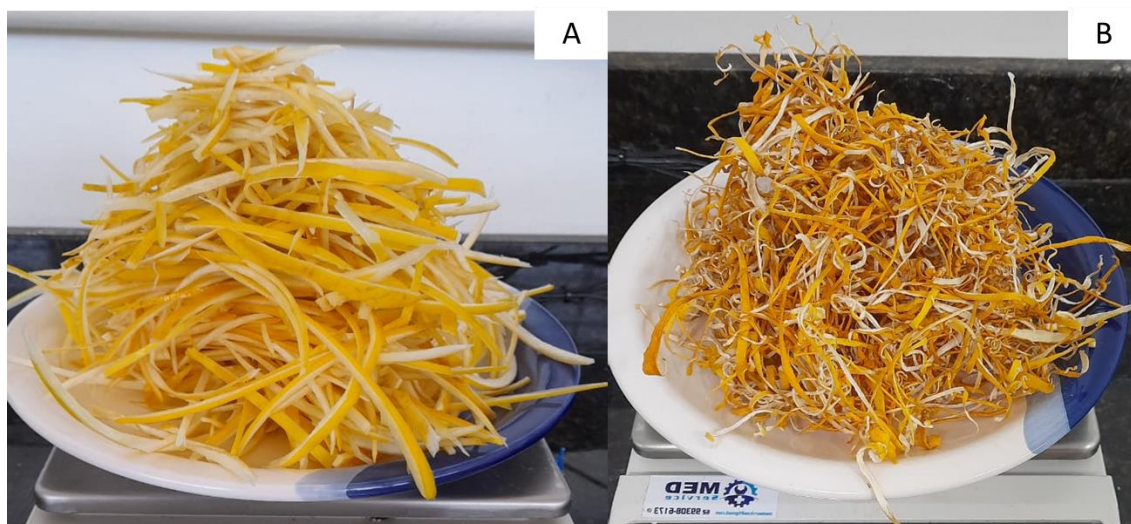
Os melões foram adquiridos no mercado local da cidade de Anápolis (Goiás, Brasil). Em seguida, foi avaliado quanto ao seu aspecto físico para que não houvesse nenhuma intercorrência durante a elaboração dos pães, bem como, na qualidade do produto final.

Os frutos foram pesados em balança digital, somando 4,465kg e posteriormente submetidos a uma higienização prévia, que consistiu em uma lavagem auxiliada por uma esponja em água corrente, e em seguida, os frutos foram submetidos a uma higienização em solução clorada (8 ppm/ 2L de solução), durante 15 minutos. Após esse período, submeteu-se novamente a higienização em água, para remoção do cloro, durante 10 minutos, e os frutos foram colocados em um recipiente para escoamento da

água.

Para a realização do corte manual das cascas, utilizou-se uma faca inox da marca Tramontina, uma tábua de corte para fatiação das cascas em cortes finos (Figura 2A) e em seguida, retirou-se o excesso da polpa acoplado e separou as sementes (Figura 3A). Foram realizadas pesagens com precisão em uma balança analítica marca Marte conforme os seguintes passos: as cascas foram cortadas, colocadas em um recipiente de plástico; e depois colocadas em um prato para pesagem, pesando 14,14 g. Em outro recipiente, foram pesadas as sementes (218,60 g). Logo após, as cascas e as sementes foram colocadas separadamente em formas de alumínio e submetidas à secagem em uma estufa da marca Quimis 50°C por 24 horas. Posteriormente, as cascas e sementes secas (Figuras 2B e 3B) foram trituradas, em um moedor Cadence Modelo Di Grano e peneiradas com o auxílio de peneiras com abertura de 0,6 mm, obtendo-se as farinhas da casca e da semente do melão (Figura 4A e 4B). Para a obtenção do mix das farinhas (Figura 4C), foi realizada uma proporção de 15:5 (m:m) de farinha de casca para farinha de semente. Todas as farinhas foram embaladas em sacos plásticos de baixa densidade, devidamente lacradas, identificadas e armazenadas sob refrigeração até a caracterização das farinhas e elaboração dos pães caseiros.

Figura 2. Casca do melão in natura (A) e casca do melão seca (B).



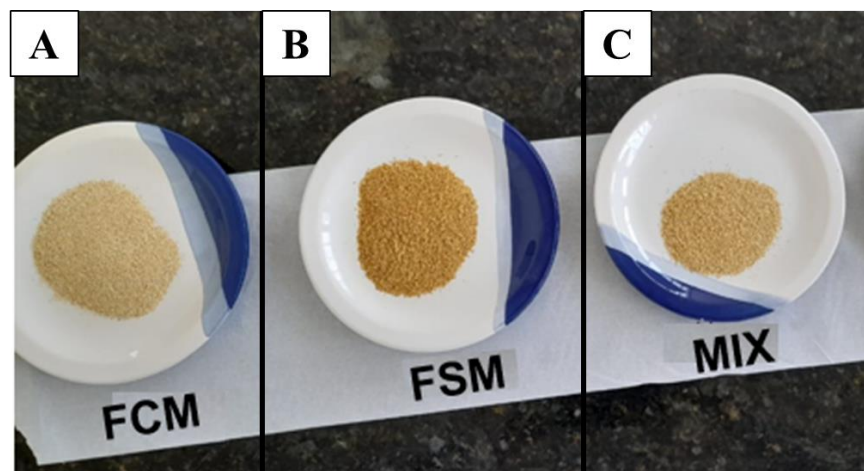
Fonte: Próprios Autores (2023).

Figura 3. Semente do melão in natura (A) semente do melão seca (B).



Fonte: Próprios Autores (2023).

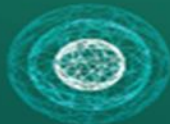
Figura 4. Farinha da casca de melão (A), farinha da semente de melão (B), mix de farinhas da casca e da semente do melão (C).



Fonte: Próprios Autores (2023).

3.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DAS FARINHAS

A caracterização físico-química em relação a umidade, cinzas, pH e acidez titulável total das farinhas foi determinada segundo os métodos propostos pela AOAC (2010), e as análises foram realizadas em triplicata. Para a determinação do teor de umidade, foi pesado 1 g de amostra em cadinho de porcelana, previamente tarado, e utilizado o método de secagem em estufa à 105 °C por 24 h, até peso constante, e o cálculo foi determinado de acordo com a Equação 1. O teor de fração de cinzas foi realizado por incineração em forno mufla, em temperatura elevada a 550 °C, e o cálculo foi determinado a partir da Equação 2.



$$\text{Umidade (\%)} = \frac{\text{massa de umidade (g)}}{\text{massa de amostra úmida (g)}} \times 100 \quad \text{Eq. 1}$$

$$\text{Cinzas (\%)} = \frac{\text{massa de cinzas (g)}}{\text{massa de amostra seca (g)}} \times 100 \quad \text{Eq. 2}$$

Para a determinação do potencial hidrogeniônico (pH) e da acidez titulável total (ATT), foi pesado 2,5 g da amostra em um béquer de 50 mL de capacidade, e em seguida, foi adicionado 25mL de água destilada. O conteúdo foi agitado até que as partículas fossem uniformes e posteriormente, o pH foi determinado em aparelho previamente calibrado. Em seguida, a ATT foi determinada utilizando solução de hidróxido de sódio (0,1 mol/L) e solução indicadora de fenolftaleína, até obtenção de uma coloração rósea, e o cálculo foi determinado de acordo com a Equação 3.

$$\text{Acidez Total (\%)} = \frac{n \times f \times M}{P \times 10} \times 100 \quad \text{Eq. 3}$$

Em que, n é o volume da solução de hidróxido de sódio (NaOH) gasto na titulação; f, o fator de correção da solução de hidróxido de sódio; M, a molaridade da solução de hidróxido de sódio; e P, a massa da amostra.

3.3 ELABORAÇÃO DOS PÃES CASEIROS

Os pães caseiros foram elaborados segundo proposto por PIRES (2020), com modificações. Para isso, as formulações foram elaboradas conforme descritas na Tabela 2, demonstrando as substituições parciais da farinha de trigo pelas farinhas da casca e das sementes de melão e do mix das farinhas. Para o preparo dos pães, primeiramente, o leite foi aquecido por 5 segundos em micro-ondas da marca Electrolux, e adicionado a uma bandeja juntamente com o açúcar, fermento biológico, ovo e a margarina. Depois de feita uma mistura homogênea, a farinha de trigo foi adicionada, e depois o sal e a goma xantana. Adicionados e misturados todos os ingredientes, a massa foi sovada e deixada em repouso por 5 min. Em seguida, foi sovada novamente e deixada em repouso para fermentação por 30 min. Passado o tempo, foi levada para forneamento em forno elétrico pré-aquecido da marca Fisher a temperatura de 180 °C por 20 min.

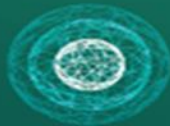


Tabela 2. Formulações de pães caseiros de substituição parcial de farinha de trigo por farinhas de casca e sementes de melão e mix de farinhas de casca e sementes de melão 15:5 m:m.

Ingrediente	PCM	PSM	PMIX
Ovo ¹	25	25	25
FT ¹	135	135	135
FCM ¹	15	-	-
FSM ¹	-	15	-
MIX 15:5 (m:m) ¹	-	-	15
Fermento biológico ¹	5	5	5
Açúcar ¹	10	10	10
Leite ¹	40	40	40
Margarina ¹	4,6	4,6	4,6
Sal ¹	0,4	0,4	0,4
Goma Xantana ¹	1	1	1

¹: g; FT: Farinha de Trigo; FCM: Farinha de Casca de Melão; FSM: Farinha de Semente de Melão; MIX: Mix de Farinhas de Casca e Semente de Melão.

Depois de frios, os pães foram triturados, e as farinhas foram submetidas às análises em relação às características físico-químicas (umidade, cinzas, pH e ATT) conforme descrito no item 4.1.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

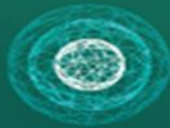
Os dados obtidos foram analisados por análise de variância e as médias relacionadas às propriedades físico-químicas das farinhas e dos pães foram comparados pelo teste Tukey à 5% de significância.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O parâmetro na RDC 263/2005, estabelece que farinhas tenham umidade máxima de 15% (ANVISA, 2005). Apesar da diferença encontrada entre as farinhas da casca e das sementes e da mix, todas as farinhas apresentaram percentual médio dentro dos parâmetros estabelecidos pela legislação brasileira (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros físico-químicos de farinhas da casca e das sementes de melão e do mix das farinhas da casca e das sementes de melão.

Propriedade Físico-química	FCM	FSM	MIX
----------------------------	-----	-----	-----



Umidade (%)	14,09 ^a ± 2,42	7,64 ^b ± 0,53	9,30 ^b ± 0,77
Cinzas (%)	15,84 ^a ± 0,55	6,27 ^c ± 0,17	13,34 ^b ± 0,92
pH	6,09 ^c ± 0,02	7,17 ^a ± 0,04	6,53 ^b ± 0,02
Acidez Titulável Total (%)	6,33 ^a ± 0,58	1,97 ^b ± 0,12	2,73 ^b ± 0,21

FCM: Farinha de Casca de Melão; FSM: Farinha de Semente de Melão; MIX: Mix de Farinhas de Casca e Semente de Melão. Médias seguidas de mesma letra nas linhas não se diferem significativamente à 5% de probabilidade.

O teor de cinzas dos alimentos está associado à matéria resultante da queima do produto orgânico e contém muitos minerais como cálcio, magnésio, ferro, fósforo, sódio e outros (Silva *et al.*, 2014), desse modo, sua determinação é importante para avaliar os minerais presentes no produto desenvolvido. Dessa forma, pode-se observar que houve diferença significativa entre todas as farinhas avaliadas, FCM, FSM e MIX, demonstrando diferentes teores de minerais de uma farinha para outra (Tabela 3).

Baseado no valor de pH para farinha da casca do melão (FCM), ela é classificada como um alimento pouco ácido por apresentar o valor de pH acima de 4,5 (Tabela 3). O baixo valor de pH, diminui o risco de reações enzimáticas, não enzimáticas e risco de contaminação microbiológica, o que pode prolongar a vida útil das farinhas (SILVA *et al.*, 2020). De acordo com Medeiros (2017), a farinha obtida da semente do melão (FSM), apresenta valor de 7,57 e 7,63, respectivamente, desta forma, ambos resultados se encontram numa faixa de pH em torno da neutralidade, deste modo, a maioria dos microrganismos tem atividade satisfatória (Tabela 3). Ao analisar os valores encontrados, observa-se que o pH da farinha obtida a partir do mix (casca e semente do melão) apresenta resultado mais próximo ao valor estabelecido para a casca do melão (Tabela 3).

É possível observar que ocorreu uma diferença significativa nos teores de ácido da farinha da casca, semente e mix (Tabela 3). A farinha da casca mostrou um valor superior em relação a farinha da semente e do mix. De acordo com um estudo realizado por Santiago *et al.* (2016) os teores de acidez em farinha da casca, polpa e semente de melão foram de 1,88, 3,62 e 0,52, respectivamente. Valores inferiores aos encontrados neste estudo.

Todas as propriedades físico-químicas dos pães foram influenciadas pela substituição do tipo de farinha com exceção ao teor de cinzas (Tabela 4). Comparando os diferentes pães, pôde-se observar mais leve e macio quando comparado aos outros

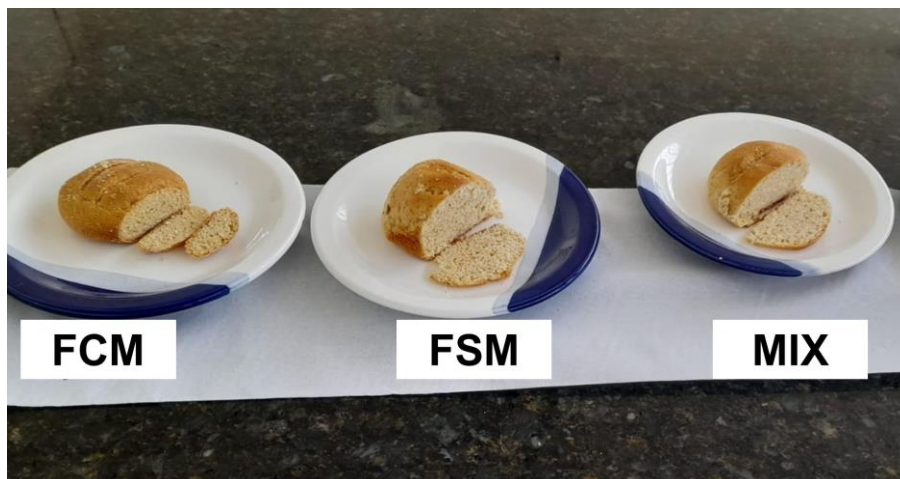
pães, principalmente o pão elaborado com o FCM, o que pode ser atribuído à maior absorção de água pelas farinhas durante a produção dos pães (Figura 5).

Tabela 4. Parâmetros físico-químicos de pães caseiros elaborados com farinhas de trigo parcialmente substituída por farinhas da casca (FCM) e das sementes de melão (FSM) e do mix das farinhas da casca e das sementes de melão (MIX).

Propriedade Físico-química	FCM	FSM	MIX
Umidade (%)	25,72 ^b ± 0,45	28,46 ^a ± 1,52	27,90 ^{ab} ± 0,13
Cinzas (%)	4,84 ± 0,55	3,69 ± 1,12	5,20 ± 0,37
pH	6,11 ^b ± 0,02	6,39 ^a ± 0,18	6,19 ^{ab} ± 0,01
Acidez Titulável Total (%)	3,50 ^a ± 0,30	2,43 ^b ± 0,06	2,37 ^b ± 0,12

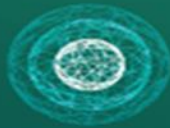
FCM: Farinha de Casca de Melão; FSM: Farinha de Semente de Melão; MIX: Mix de Farinhas de Casca e Semente de Melão. Médias seguidas de mesma letra nas linhas não se diferem significativamente à 5% de probabilidade.

Figura 5. Pães caseiros elaborados com farinhas de trigo parcialmente substituída por farinhas da casca (FCM) e das sementes de melão (FSM) e do mix das farinhas da casca e das sementes de melão (MIX).



Fonte: Próprios Autores (2023).

O pH do pão elaborado com a farinha da semente do melão, apresentou valor mais elevado em relação às outras formulações, no entanto, esse valor não se difere estatisticamente do pão elaborado com a farinha MIX. O menor valor de pH corrobora com o maior valor de acidez encontrado, que corresponde ao pão elaborado com a farinha da casca de melão (Tabela 4). De acordo com Sousa (2017), o meio, as condições de fermentação e os ingredientes podem influenciar no pH e na acidez dos pães. Dessa forma, pôde-se notar que as propriedades físico-químicas dos pães foram alteradas pelos diferentes tipos de farinha utilizadas, uma vez que as características físico-químicas das farinhas também se diferem uma das outras, o que pode ser notado



inclusive em relação ao pH e à acidez na Tabela 3.

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos na presente pesquisa fortalecem as bases de que o aproveitamento integral dos alimentos, como a utilização da casca e semente do melão para elaboração de farinhas para ser utilizada na formulação de pães, agrega valores evitando desperdícios e traz informações importantes quanto às características físico-químicas das farinhas obtidas do processamento do melão e dos pães elaborados da substituição parcial da farinha de trigo por farinha de resíduos do melão.

O uso das farinhas desenvolvidas neste estudo possibilita incentivar também o desenvolvimento de novos produtos alimentícios com propriedades nutricionais e funcionais benéficas para a saúde, diminuindo, assim, o desperdício, além de reforçar a sustentabilidade. A realização das análises tecnológicas, nutricionais, funcionais e sensoriais das farinhas e dos pães poderiam trazer informações adicionais ao presente estudo.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, J. L. P. et al. de J. Produção Integrada de Melão no Vale do São Francisco: Manejo e Aspectos Socioeconômicos. **Conformidade da Produção Integrada de Frutas**, p.43-50. 2008.

AOAC. Association of Official Analytical Chemists. Official Methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists. Arlington: chapter 44, p.3, 1996.

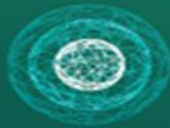
BELIK, W. Agroindústria e reestruturação industrial no brasil: Elementos para uma avaliação. **Cadernos de Ciência e Tecnologia**, Brasília, v.11, n. 1/3, p.58-75, 1994.

BRASIL. ANVISA. Resolução RDC nº 263 de setembro de 2005. Dispõe sobre o regulamento técnico para produtos de cereais, amidos, farinhas e farelo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 setembro. 2000.

CARMIGNOLA, E.; OLIVEIRA, J. Ingredientes enriquecedores para panificação. **Food Ingredients Brasil**, n. 42, 2017.

CASTEJON, F. V. **Taninos e Saponinas**. 2011. 29 f. Seminários Aplicados (Programa de Pós- Graduação em Ciência Animal) – Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

COELHO, P. **Flavonoides flavonas e flavonóis**. ENGQUIMICA, Santos, 2014. Disponível em: <https://www.engquimicasantosp.com.br/2014/02/flavonoides-flavonas->



e-flavonois.html. Acessado em: 22 de novembro de 2022.

CHRISTIANO, D. N.; MANGINELLI S. **Manual de pães caseiros**. Reedição online, 2014.

DALASTRA, G. M.; ECHER, M. M.; KLOSOWSKI, E. S.; HACHMANN, T. L. Atranquinonas. **Revista Ceres**, Viçosa, v. 63, n.4, p. 523-531, 2016.

DE SENA AQUINO, A. C. M. et al. Avaliação físico-química e aceitação sensorial de biscoitos tipo cookies elaborados com farinha de resíduos de acerola. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 69, n. 3, p. 379-386, 2010.

FERREIRA, S. M. R.; OLIVEIRA, P. V.; PRETTO, D. A química do pão de fermentação natural e as transformações na nossa relação com o preparo desse alimento. *Química Nova*, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 232-243, 2021.

FIOREZE, R. **Princípios de secagem de produtos biológicos**. Editora Universitária: João Pessoa, p. 33-34, 2004.

FRANCO, P.D.; PEREIRA, M.S.; VITORIO.F.; NAUDUR.F.N.; LACERDA. B. R.; KUMMERLE. E. A.; A importância das cumarinas para química medicinal e o desenvolvimento de compostos bioativos nos últimos anos. **Química Nova**, São Paulo, v. 44, 2021.

HEIDMANN, M. P.; PATEL, V. **Farinha de casca de cajá-manga e elaboração de pão avaliação dos compostos fenólicos e atividade antioxidante**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz**: Métodos químicos e físicos para análises de alimentos. 3. ed. São Paulo. IMESP, 1985, p. 27.

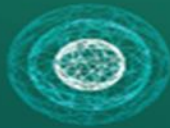
KROKIDA, M. K.; KARATHANOS, V. T.; MAROULIS, Z. B.; MARINOS-KOURIS, D. Drying kinetics of some vegetables. **Journal of Food engineering**, v. 59, n. 4, p. 391-403, 2003.

LACERDA, D. B. C. L., SOARES JUNIOR, M. S.; BASSINELLO, P. Z.; SIQUEIRA, B. S.; KOAKUZU, S. N. Qualidade de biscoitos elaborados com farelo de arroz extrusado em substituição à farinha de trigo e fécula de mandioca. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 59, n. 2, p. 199-205, 2009.

LECH, K.; MICHALSKA, A.; WOJDYLO, A.; NOWICKA, P.; FIGIEL, A. The influence of the osmotic dehydration processo n physicochemical properties of osmotic solution. **Molecules**, v. 22, n. 12, p. 2246, 2017.

SIDONIO, L.; CAPANEMA, L.; GUIMARÃES, D. D., CARNEIRO, J. V. A. Inovação na indústria de alimentos: importância e dinâmica no complexo agroindustrial brasileiro. **BNDES Setorial**, n.37, p. 334, 2013.

MACAGNAN, F. T.; MOURA, F. A.; SANTOS, L. R.; BIZZANI, M.; SILVA, L. P. Caracterização nutricional e resposta sensorial de pães de mel com alto teor de fibra alimentar elaborados com farinhas de subprodutos do processamento de frutas.



Boletim do CEPPA, Curitiba, v. 32, n. 2, p. 201-210, 2014.

MARYANTO, S. D.; DARYONO, B. S. The **Comparison of Melon (*Cucumis melo* L.) Phenotypic Characters among Melodi Gama 1, Gama Melon Basket, and Commercial Cultivars Using Multilocation and Multiseason** Test. In: Proceeding at Pasific Science Congress, Kuala Lumpur, 2011.

SALVIANO, A. M. *et al.* **A cultura do melão**. 3ª ed. EMBRAPA: Semiárido, Petrolina, p. 11, 2008.

MEDEIROS, I. C. C. **Elaboração e caracterização de cookie produzido com farinha de semente de melão (*Cucumis melo* L.)**. 2017. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) – Departamento de Nutrição, Universidade Tecnológica Federal da Paraíba, João Pessoa, João Pessoa, 2017.

MIGUEL, A. C. A. *et al.* **Aproveitamento agroindustrial de resíduos sólidos provenientes do melão minimamente processado**. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 28, n. 3, p. 733-737, 2008.

MOREIRA, D.; LOPES, H. **Saúde total – Guia Prático de Prevenção e Tratamentos Naturais**. Viver Saudável, Brasília, n. 2, p. 421, 2013.

MULLER, N.G.; FASOLO, D.; PINTO, F.P.; MULLER, F.C.; **Potencialidades fitoquímicas do melão (*Cucumis melo* L.) na região Noroeste do Rio Grande do Sul – Brasil**. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 2, p. 194-198, 2013.

PADUAN, M.T.; CAMPOS, R.P.; CLEMENTE, E. **Qualidade dos frutos de tipos de melão produzidos em ambiente protegido**. **Revista Brasileira de Fruticultura**, Jaboticabal, v. 29, n. 3, p. 535-539, 2007.

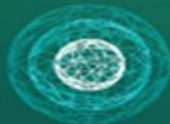
PIRES, C. A. **Obtenção e caracterização e aplicação da farinha de casca de melancia (*Citrullus lanatus*) no desenvolvimento de um pão fonte de fibras**. 2020. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2020.

REIS, R C.; ASCHERI, D. P. R.; DEVILLA, I. A. **Propriedades físicas do tubérculo e propriedades químicas e funcionais do amido de inhame (*Dioscorea* sp.) cultivar São Bento**. **Revista Agrotecnologia UEG**, Anápolis, v. 1, 2010.

RIZZO, A. A. N.; BRAZ, L. T. **Características de cultivares de melão rendilhado cultivadas em casa de vegetação**. **Horticultura Brasileira**, Brasília, v. 19, n. 3, p. 237-240, 2021.

SANTIAGO, M.M. *et al.* **Características físicas e químicas da farinha da casca, polpa e semente do melão Cantaloupe**. In: DANTAS, C. O. *et al.* (org.). **Desafios da agroindústria no Brasil**. Campina Grande Instituto Bioeducação, p.941-944, 2017.

SEBRAE. **Agronegócio: fruticultura**. Boletim de Inteligência. 2015. Disponível em: <<http://www.sebraemercados.com.br/wp-content/uploads/2015/11/Panorama-do-mercado-de-fruticultura-no-Brasil.pdf>> Acessado em 22 de novembro de 2022.

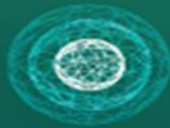


SILVA, E. Hortifruti: Maior produtora de melão do Brasil espera exportar 10% a mais para a Europa. Ribeirão Preto, 2022. Disponível em: <https://globorural.globo.com/Noticias/Agricultura/Hortifruti/noticia/2022/09/maior-produtora-de-melao-do-brasil-espera-exportar-10-mais-para-europa.html>. Acessado em: 22 de novembro de 2022.

SILVA, J. P., Netto-Oliveira, E. R., Pereira, S. C. M., & Monteiro, A. R. G. Avaliação físico-química e sensorial de pães produzidos com substituição parcial de farinha de trigo por farinha de banana verde. **Revista Brasileira de Pesquisa em Alimentos**, v. 5, n. 3, p. 1-7, 2014.

SILVA, R. M.; SILVA, S. N.; WANDERLEY, R. O. S.; PAIVA, A. C. C.; MEDEIROS, A.P. Caracterização química e colorimétrica de farinhas de cascas de laranja, melão e abacaxi. **Research, Society and Development**, v. 9, n.7, p. e139973912, 2020.

SOUSA, F. G. **Efeito da adição de fermento natural na qualidade de pães**. 59 f. 2017. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Gastronomia) – Centro de Tecnologia e Desenvolvimento Regional, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.



EVOLUÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: REVISÃO

Sildani Ilidia Alves⁸
Paula Letícia de Melo Souza⁹

RESUMO

Este projeto revisa a evolução das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos, destacando seus aspectos positivos em cada atualização. As BPF são fundamentais para garantir a qualidade contínua dos medicamentos e evitar riscos à saúde decorrentes de uma gestão de qualidade deficiente. O objetivo do projeto é demonstrar os avanços ocorridos nas BPF desde a RDC nº 17 até a RDC nº 658/2022, enfatizando a importância de cada uma dentro de seu contexto específico. A metodologia utilizada baseia-se em revisão bibliográfica, com o propósito de aprimorar e atualizar o conhecimento por meio da investigação de obras científicas já publicadas. A pesquisa concluiu que as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos são essenciais para garantir a qualidade e a consistência dos medicamentos disponíveis no mercado, beneficiando diretamente os consumidores.

Palavras-chave: Regulamentação. Rastreabilidade. Produtos farmacêuticos. Controle de Qualidade. Gestão de qualidade. RDC 17/2010. RDC 301/2019. RDC 658/2022.

1 INTRODUÇÃO

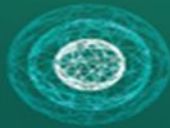
A análise histórica da indústria farmacêutica no Brasil, que teve seu ponto inicial na década de 50, ainda em um mundo que estava se recuperando da Segunda Guerra Mundial (IIGM), sendo os anos 50 uma década de novos sonhos, otimismo e energia e, em se tratando da indústria farmacêutica, a importância de seu desenvolvimento industrial se deu devido ao uso do Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), composto químico muito usado como pesticida que foi utilizado para conter o avanço de doenças como a malária, febre amarela e febre tifoide (SANTOS, 2020).

A década de 50 então foi o marco de evolução tecnológica da indústria farmacêutica, sendo sua evolução propriamente industrial consolidada apenas na década de 90 após sua abertura comercial, pois a abertura econômica e assinatura do Acordo TRIPs (*Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) no ramo da Organização Mundial do Comércio (OMC) sofreu fortíssimas mudanças institucionais que forçaram novos desafios às empresas farmacêuticas de alguns países em desenvolvimento (TORRES, HASENCLEVER, 2017).

Conforme Sizukusa (2020), De Moraes (2018), Geyer (2019) e Navarro, Caveião

⁸ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA.

⁹ Doutora em Inovação Farmacêutica pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Bacharel em Química Industrial (UEG). Professora do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.



(2017), as Boas Práticas de Fabricação (BPF) ou *Good Manufacturing Practices* (GMP) são um compilado de requerimentos, guias e diretrizes que garantem que os medicamentos sejam consistentemente produzidos e controlados conforme os padrões de qualidade estabelecidos, garantindo também sua qualidade, segurança e eficácia, cujo objetivo é minimizar os riscos envolvidos na fabricação de medicamentos, sendo o Certificado de BPF o documento emitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que comprova que determinado estabelecimento cumpre com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

A dispensação dos medicamentos são parte da principal atividade das drogarias populares e farmácias, sendo o setor da Garantia da Qualidade essencial para a garantia de que todos os produtos fabricados dentro da planta fabril possuam os padrões de qualidade exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pois, o uso de medicamentos de modo irracional é considerado um problema de saúde pública, tais como o uso indiscriminado de antibióticos que merecem atenção especial devido o seu uso abusivo pode aumentar a resistência de microorganismos, comprometendo assim a eficácia dos medicamentos, o que leva à necessidade de se aplicar a Resolução nº 44 de 2009 que estabelece como norma as Boas Práticas Farmacêuticas em Drogarias (FREITAS *et al.*, 2022; DE LIMA OLDANI, 2021; DA SILVA, GALATO, ALANO, 2012).

De acordo com a Secretaria Executiva da Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (SCMED) em sua 5ª edição do Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico há um panorama do mercado em 2019, cujo objetivo é oferecer racionalmente e de modo organizado as estatísticas sobre a indústria farmacêutica no Brasil, trazendo o percentual de produtos farmacêuticos regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) divididos em: biológicos, específicos, genéricos, similares, novos e fitoterápicos – tudo mediante o documento do Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (SAMMED) – e, segundo os dados do anuário, no Brasil, a venda gerou um faturamento de R\$ 85,9 bilhões no ano de 2019 (ANVISA, 2021), o que mostra a necessidade de se aplicar zelosamente as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Diante à importância das resoluções, o objetivo do presente estudo foi demonstrar os avanços nas Boas Práticas de Fabricação de medicamentos desde a RDC nº 17/2010 até a RDC nº 658/2022 assim como a importância de cada uma em



seu devido contexto, abordando sobre a história da indústria farmacêutica, as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e seu valor para o setor de saúde e a evolução das RDCs nº 17/2010, nº 301/2019 e nº 658/2022.

2 REVISÃO TEÓRICA

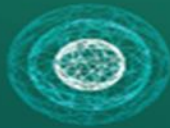
2.1. HISTÓRIA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

Desde o momento em que o ser humano buscou por recursos e técnicas que pudessem aliviar ou diminuir o seu sofrimento físico e até emocional, já havia ali o embrião do que viria a ser conhecido no mercado como indústria farmacêutica, sendo “farmacêutico” um termo originário de “farmácia”, denominado hoje tanto como uma profissão, área técnico-científica e, comumente, é chamada farmácia o estabelecimento que vende medicamentos (drogarias) (FERST, 2015; ISSE, 2011).

O sofrimento é o principal motivo de existir a indústria farmacêutica quanto a finalidade: aliviar ou reduzir (senão eliminar) as dores do cliente, e, numa sociedade cada vez mais líquida e corriqueira, os métodos naturais não representam mais algo totalmente vantajoso para o ser humano moderno que a todo momento precisa estar bem disposto para o trabalho e demais obrigações (FERST, 2015; ISSE, 2011).

Estima-se que o tratado médico mais antigo tenha sido escrito pelo Imperador chinês Shen Nung em 3.700 a.C como documentação inicial da medicina hebária chinesa, e, além disso, existem relatos de curandeirismo nos escritos sumérios por volta do ano de 3.000 a.C, sendo inicialmente a cura ligada à religião, o que fez dos antigos formulários terapêuticos uma ligação aos rituais que tinham caráter indispensável para o sucesso do tratamento, sendo muitos destes métodos possuidores de um valor inquestionável no que tange a dimensão terapêutica, como no caso da papoula como anestésico pelos sumérios (FERST, 2015).

Já na antiga Grécia, mais ou menos em 400 a.C. os tratados médicos descritos por Hipócrates vão a conhecimento dos gregos, sendo este considerado o pai da medicina e suas obras direcionam a medicina a algo mais científico – ou seja, separando-se das práticas primitivas de rituais mágicos – sendo o título dos tratados *Corpus Hippocraticum*, e em Roma, em 200 a.C. o até então considerado “pai da farmácia” Claudius Galeno, foi destaque em combater doenças e seus sintomas



mediante substâncias e compostos, sendo também destaque em testes de medicamentos experimentais e métodos extrativos (FERST, 2015).

2.2 HISTÓRICO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Por “Boas Práticas de Fabricação” (BPF) entende-se o compêndio de guias e diretrizes que devem ser seguidos no momento da fabricação de produtos usados na área de saúde, o que inclui os medicamentos e, seu intuito é garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos fabricados (SUZUKUSA, 2020).

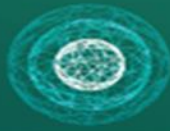
Desde o início do processo de industrialização, houve uma preocupação constante com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. A transição da fabricação artesanal para a produção em larga escala levou a preocupações relacionadas à estabilidade, conformidade com especificações e segurança dos medicamentos (BARCELOS, 2009).

A busca pela qualidade, segurança e eficácia é um processo contínuo, pois a fabricação de medicamentos está se tornando cada vez mais complexa e requer a atualização constante dos regulamentos técnicos para acompanhar o desenvolvimento das novas tecnologias. A inspeção sanitária é vista como uma avaliação da conformidade com os requisitos estabelecidos, por meio de observação, julgamento e realização de medições e testes adequados (BARCELOS, 2009).

O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) na fabricação de medicamentos é essencial para garantir a confiabilidade dos medicamentos utilizados na prática clínica. Portanto, é justificável a realização de estudos para avaliar a situação atual, tendências e perspectivas relacionadas a esse tema (BARCELOS, 2009, p. 11).

A governança global, no que tange a área das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos, tem caminhado para harmonizar os requisitos técnicos na busca de soluções para as limitações dos recursos financeiros e humanos que se destinam às ações regulamentadoras do mercado de medicamentos e, nesse sentido, para que haja um aperfeiçoamento das políticas regulatórias, há de se requer a atuação na regulação internacional que busca novas políticas globais, objetivando a preservação da saúde humana (SUZUKUSA, 2020).

Ademais, “diversas autoridades sanitárias se pautam nas diretrizes da governança global para direcionarem suas ações de gestão e vigilância sanitária,



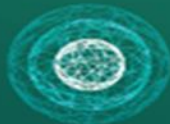
incluindo a regulação de medicamentos” (SUZUKUSA, 2020, p. 18), e essa regulamentação é uma tarefa que, longe de ser trivial, exige múltiplas habilidades em campo político, técnico, científico, administrativo além de que possui capacidade de articulação e negociação entre instituições governamentais, sociedade civil, organizações internacionais etc. (SUZUKUSA, 2020).

Antes do estabelecimento das Boas Práticas de Fabricação, houve diversos casos de eventos adversos graves, inclusive óbitos, relacionados à fabricação de medicamentos. As discussões sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos começaram na década de 60, visando a redução ou eliminação de práticas que poderiam resultar em danos causados pelo uso de medicamentos, além de assegurar sua qualidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o primeiro documento sobre o assunto foi publicado em 1969 e, a partir de 1971, a adoção das Boas Práticas de Fabricação foi recomendada a todos os países signatários (BARCELOS, 2009)

Na década de 60 a Organização Mundial de Saúde (OMS), diante da necessidade das Boas Práticas de Fabricação (BPF), desenvolveu seu primeiro documento sobre a BPF, documentação esta que foi alterada e atualizada até o momento em que se fez a Resolução WHA 28.65, em 1975, revisada posteriormente e aprovada na 24^o Assembleia Mundial da OMS no ano de 1994 (FIOCCHI, MIGUEL, 2006).

Em 1969, a OMS divulgou, oficialmente, as GMP's, como um informe que representava apenas a opinião de um grupo de especialistas internacionais e não um critério da organização. Torres (2002) relata que desde a implementação da Resolução RDC n° 134 (2001) pela ANVISA, oficializando as BPF da OMS e em acordo com as determinações do Mercosul, as empresas farmacêuticas e seus profissionais vêm trabalhando para cumprir todos os seus itens. Em agosto de 2003, com o intuito de atualizar a norma, a ANVISA publicou a Resolução – RDC n° 210, de 04 de agosto de 2003, que é a versão atual. Esta Resolução determina os critérios atuais de avaliação, com base no risco potencial de qualidade e segurança, inerentes aos processos produtivos de medicamentos. Segundo essa Resolução, a inobservância ou desobediência à norma de BPF configura infração de natureza sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na lei (FIOCCHI, MIGUEL, 2006, p. 164).

Colocar em vigor as BPF é uma questão urgente, pois não são poucas as evidências de que em mercados farmacêuticos como o brasileiro, há compra e venda de medicamentos falsos e sem registro sanitário, algo que é alvo de preocupação das autoridades sanitárias e da Organização Mundial de Saúde (OMS), pois não há dúvidas de que esses medicamentos não registrados apresentam um perigo para a saúde do paciente, prolongando sua doença e até mesmo promovendo resistência



antimicrobiana, fazendo com que infecções resistentes a fármacos sejam propagadas, prejudicando, enfim, a confiança nos profissionais de saúde e nos sistemas de saúde, o que poderia levar à um comércio anárquico (DE MORAES, 2018).

2.3 IMPORTÂNCIA DAS RDC's

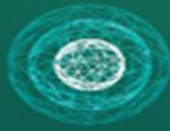
2.2.1 RDC's 17/2010 e 301/2019

A Resolução RDC nº 17 de 16 de abril de 2010, com o objetivo de “estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano” (BRASIL, 2010), porém, como afirma o § 2º do Art. 1 da RDC nº 17/2010, algumas ações alternativas podem ser adotadas, ainda que não sejam as descritas na Resolução, de modo a acompanhar os avanços tecnológicos do tempo ou a fim de atender as necessidades específicas de um medicamento isoladamente, contanto que sejam validadas pelo fabricante e sua qualidade seja garantida (BRASIL, 2010).

No Art. 3º da RDC nº 17/2010 afirma que todo e qualquer medicamento registrado só podem ser fabricados “por empresas devidamente licenciadas e autorizadas para esta atividade, que devem ser regularmente inspecionadas pelas autoridades nacionais competentes” (BRASIL, 2010), sendo o fabricante responsável pela garantia e segurança dos trabalhadores e por tomar todas as medidas necessárias à preservação do meio ambiente (BRASIL, 2010).

No ano de 2019 o marco regulatório das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos foi atualizado com a RDC nº 301 e suas instruções normativas, complementares que são enumeradas de 35 a 48, determinando critérios de avaliação atualizados baseando-se nos riscos em potencial de qualidade e segurança que sejam inerentes aos processos de produção de medicamentos e, apesar do progresso importante, alguns problemas sérios com a qualidade e segurança dos medicamentos persistem, principalmente em países de baixa renda ou subdesenvolvidos (FUSINATO, 2021).

A Resolução RDC nº 301/2019 em seu Art. 7º afirma que tanto o tamanho e a complexidade de qualquer atividade que a empresa de fabricação de medicamentos



desempenhe devem-se levar em consideração quando for desenvolvido um Sistema de Qualidade Farmacêutica (SQF) novo, ou se for feita a modificação de um que já exista (BRASIL, 2019):

Art. 7º O tamanho e a complexidade das atividades da empresa devem ser levados em consideração ao se desenvolver um novo Sistema de Qualidade Farmacêutica ou modificar um já existente.

§ 1º O projeto do sistema deve incorporar princípios apropriados do gerenciamento de risco, incluindo o uso de ferramentas apropriadas.

§ 2º Embora alguns aspectos do sistema possam ser corporativos de toda a empresa e outros se aplicarem em estabelecimentos específicos, a eficácia do sistema é normalmente demonstrada no nível do estabelecimento específico.

No Art. 9º da RDC 301/2019 consta que a responsabilidade final de garantir que um SQF eficaz seja implementado e que deva dispor dos recursos adequados assim como as responsabilidades e autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a organização recai sob a gestão superior da empresa (BRASIL, 2019):

Art. 9º A gestão superior da empresa tem a responsabilidade final de garantir que um Sistema da Qualidade Farmacêutica eficaz esteja implementado, disponha de recursos adequados e que as responsabilidades e autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a organização.

§ 1º A liderança da administração superior da empresa e sua participação ativa no Sistema da Qualidade Farmacêutica é essencial.

§ 2º Essa liderança deve garantir o apoio e o comprometimento da equipe em todos os níveis da organização ao Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Art. 10. Deve haver revisão gerencial periódica, com o envolvimento da administração superior da empresa, do desempenho do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica de forma que se identifiquem oportunidades de melhoria contínua de produtos, processos e do próprio sistema.

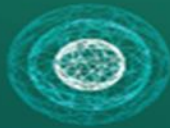
Conforme a RDC nº 301/ 2019:

Art. 4º O detentor de uma autorização para fabricação deve fabricar medicamentos, de forma a garantir que correspondam à finalidade pretendida, satisfaçam os requisitos do registro ou da autorização para uso em ensaio clínico, conforme apropriado, de forma a não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequadas.

§ 1º O cumprimento deste objetivo de qualidade é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o comprometimento da equipe em todos os níveis da organização, bem como de seus fornecedores e distribuidores.

§ 2º Para alcançar este objetivo de qualidade de forma confiável, deve haver um Sistema da Qualidade Farmacêutica abrangente e corretamente implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento dos Riscos de Qualidade.

§ 3º O Sistema da Qualidade Farmacêutica deve ser totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada, por meio de revisão gerencial, de forma a promover a melhoria contínua da qualidade.



§ 4º Todos os componentes do Sistema da Qualidade Farmacêutica devem dispor de recursos adequados e pessoal competente, além de instalações e equipamentos apropriados e suficientes (BRASIL, 2019).

A mudança da RDC nº 17 para a 301 foi considerada por muitos como um marco inovador e regulatório de Boas Práticas de Fabricação (BPF) no Brasil, cujo intuito é a melhoria da qualidade dos medicamentos produzidos, destacando-se o alinhamento da produção das indústrias nacionais aos requisitos do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* ou Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (ECIF), que se trata de uma associação internacional que elabora e publica guias e normas sobre as BPFs para a indústria farmacêutica no Brasil, cujas regras se baseiam no Guia da OMS (FUSINATO, 2021).

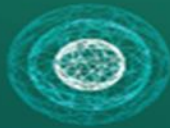
2.2.2 RDC 658/2022

As legislações regulamentadoras das indústrias farmacêuticas são frequentemente atualizadas, tais como as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos que, após já terem sido reguladas segundo a RDC nº 17 e nº 301, é regulamentada atualmente pela RDC 658 de 2022 (ROHLING, 2023).

Conforme Rohling (2023, p. 24), qualquer indústria “que não cumprir os requisitos é atuada como infração sanitária conforme a Lei nº 6437 de 20 de agosto de 1977, sem acarretar prejuízo de responsabilidade civil, administrativa ou penal”, sendo a recente atualização das BPF a que apresentou maior prevalência de alterações em seu formato textual do que nos requisitos e, com isso, foram adicionados, complementados e modificados alguns artigos da regulamentação quando comparado com a RDC nº 301 de 2019, sendo na de nº 658 de 2022 feita a inclusão de um novo artigo que complementa um outro artigo e alterados outros dois artigos (ROHLING, 2023).

Conforme a RDC nº 658/2022 o SQF deve possuir robustez de maneira que os que detêm autorização de produção devam garantir a qualidade, a eficácia e o fim pretendido de seus medicamentos, evitando risco à saúde do paciente por conta de inconformidades inerentes à qualidade, sendo imprescindível às indústrias farmacêuticas realizarem o controle de qualidade de medicamentos objetivando a verificação e garantia de que os produtos satisfaçam aos padrões de qualidade exigidos (SANTOS, 2023).

Ademais, as indústrias farmacêuticas devem por necessidade por em prática o



controle de qualidade dos medicamentos para que se possa verificar se os padrões de qualidade requeridos são atendidos, sendo o Controle de Qualidade (CQ) o conjunto de medidas cuja finalidade é a garantia da produção de lotes que satisfaçam às normas de identidade, atividade, pureza, eficácia, teor e inocuidade em todas as etapas de sua produção (SANTOS, 2023).

Diante da importância da manutenção contínua da qualidade, frente a necessidade de atingir a excelência nos processos produtivos e o cumprimento das determinações legais, o controle de qualidade tornou-se parte do processo industrial nas indústrias farmacêuticas. Concomitantemente, uma das áreas que monitora o cumprimento das determinações legais é a Garantia da Qualidade, responsável por auxiliar e documentar as atividades produtivas da fábrica (SANTOS, 2023, p. 10).

As BPF são de suma importância para a fabricação de medicamentos, pois possuem regulamentações que previnem problemas durante o processo produtivo:

Visando definir quais as variáveis que podem ocorrer durante o processo produtivo e impactar na qualidade do produto final, na RDC n.º 658/22, surge a definição de variável crítica do processo produtivo e a exigência da análise de risco durante o desenvolvimento de medicamentos. Por meio desse estudo cria-se um recurso sistemático de avaliação, controle e comunicação de riscos que podem afetar a qualidade do medicamento (SANTOS, 2023, p. 10).

Vale ressaltar que o processo de produção industrial farmacêutica passou por evoluções no que tange à oferta de novas opções terapêuticas, e com as ferramentas de qualidade é possível produzir mais unidades de medicamentos e produtos conforme as especificações, o que minimizará as falhas de processo e inconformidades (SANTOS, 2023).

A produção industrial farmacêutica tem evoluído no sentido de ofertar novas opções terapêuticas. Associado a essa premissa estão as ferramentas de qualidade que visam produzir mais unidades dos medicamentos/produtos segundo as especificações, minimizando falhas de processo e não conformidades. Com isso ocorre redução de custos associados ao processo industrial, redução na geração de resíduos e impactos ambientais. Neste contexto, a Anvisa publicou na RDC n.º 658 as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, resolução que trata das Boas Práticas de Fabricação e incluiu o tema análise de riscos. Esta é a estimativa do risco associado aos perigos identificados. É o processo qualitativo ou quantitativo de vincular a probabilidade de ocorrência e gravidade dos danos (SANTOS, 2023, p. 13).

No Art. 8º da RDC 658/2019 consta que se um Sistema da Qualidade Farmacêutica (SQF) é adequado à fabricação de medicamentos ele necessariamente precisa garantir que a concepção de um produto possa ser alcançada mediante o projeto, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema



que possa fornecer a fabricação de modo consistente dos produtos com atributos e qualidade apropriados (BRASIL, 2022).

2.2.3 Pontos de maior impacto nas atualizações

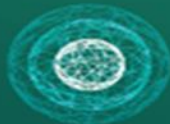
Da RDC nº 17/2010 para a RDC nº 301/2019 ocorreram mudanças e detalhamentos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (ECIF) como modelo de requisito mínimo a ser seguido na fabricação de medicamentos e seu padrão regulador principal é o que garante a qualidade dos medicamentos no país, colocando o Brasil em pé de igualdade com o mercado farmacêutico em sua ampliação, favorecendo maior acessibilidade à população para obter medicamentos de qualidade (LEONARDI, 2019).

A RDC nº 301/2019 possui novas regras que possibilitam ao Brasil ampliar as exportações de medicamentos à mercados maiores, fazendo do país mais competitivo no mercado farmacêutico, o que poderia viabilizar sua filiação ao *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/s) (LEONARDI, 2019).

Já nas mudanças da RDC nº 301/2019 para a RDC nº 658/2022, vale ressaltar que a anterior sempre visou pela melhoria da qualidade dos medicamentos que eram produzidos, colocando em primeiro lugar o alinhamento da produção nacional aos requisitos das PIC/s, sendo esta adequação de suma importância para que os medicamentos produzidos sob a regulação da ANVISA sejam presentes nos novos mercados que seguem as mesmas normas, sendo o alinhamento das BPF com o PIC/s um dos maiores passos para que o Brasil se torne membro da entidade (FIVE VALIDATION, 2022).

De acordo com o *site Five Validation* (2022), as mudanças principais desde a RDC nº 17 até a RDC 658/2022 foram alterações pontuais e relevantes para o aumento da qualidade do processo produtivo dos medicamentos, principalmente para a inserção do Brasil e grandes mercados farmacêuticos.

Outras mudanças trouxeram ao Sistema da Qualidade são a necessidade de uma Revisão Gerencial Periódica, tais como reuniões periódicas com intuito de discutir os índices do Sistema da Qualidade com a presença e conhecimento da mais alta gestão designada à área, e outras mudanças estão associadas à definição de metas e existência de um manual com as atividades e responsabilidades da gestão da qualidade descritas (FIVE VALIDATION, 2022).



3 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, cuja finalidade é o aprimoramento e atualização do conhecimento mediante a investigação científica de obras já publicadas (DE SOUSA, 2021).

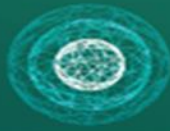
A base de dados utilizada para coleta de artigos foi o *Google Academy*, *SciELO* e livros digitais disponíveis no *Google Books*. As Palavras-chave da pesquisa foram: Regulamentação, Rastreabilidade, ANVISA, GMP, Produtos farmacêuticos, Controle de Qualidade, Gestão de qualidade, RDC 17/2010, RDC 301/2019, RDC 658/2022.

Perante a pesquisa bibliográfica – que é fundamental para a pesquisa científica – em que se baseia os estudos e as teorias publicadas, é indispensável para o pesquisador apropriar-se no domínio da leitura do conhecimento, sistematizando o material analisado em sua totalidade através da leitura, reflexão, escrita e estudo com viés de reconstrução da teoria (DE SOUSA, 2021).

4 DISCUSSÃO

Da RDC nº 17/2010 para a RDC nº 301/2019 ocorreram mudanças e detalhamentos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (ECIF) como modelo de requisito mínimo a ser seguido na fabricação de medicamentos e seu padrão regulador principal é o que garante a qualidade dos medicamentos no país, colocando o Brasil em pé de igualdade com o mercado farmacêutico em sua ampliação, favorecendo maior acessibilidade à população para obter medicamentos de qualidade (LEONARDI, 2019).

Já nas mudanças da RDC nº 301/2019 para a RDC nº 658/2022, vale ressaltar que a anterior sempre visou pela melhoria da qualidade dos medicamentos que eram produzidos, colocando em primeiro lugar o alinhamento da produção nacional aos requisitos das PIC/s, sendo esta adequação de suma importância para que os medicamentos produzidos sob a regulação da ANVISA sejam presentes nos novos mercados que seguem as mesmas normas, sendo o alinhamento das BPF com o PIC/s um dos maiores passos para que o Brasil se torne membro da entidade (FIVE VALIDATION, 2022).



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do que foi abordado no presente trabalho foi possível notar que as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos são essenciais para os benefícios que refletem diretamente na qualidade e variabilidade dos medicamentos disponibilizadas no mercado, o que contribui para o sucesso terapêutico determinado pelos programas governamentais, visando eliminar ou mitigar os riscos inerentes à fabricação de medicamentos.

Portanto, a aplicação e cuidado pela qualidade, visando segurança e eficácia nunca se tornará algo que possa ultrapassar ou ser considerado profético. Pelo contrário a qualidade na produção de medicamentos pode se tornar um diferencial. Qualidade gera satisfação, e satisfação gera bem-estar social.

O futuro das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos exigirá a adoção de tecnologias avançadas, a implementação de padrões internacionais consistentes e a atenção crescente à segurança cibernética. Essas tendências refletem o compromisso contínuo da indústria farmacêutica em fornecer medicamentos seguros e de alta qualidade para os pacientes, garantindo a confiança do público e o avanço da saúde global.

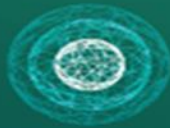
REFERÊNCIAS

BARCELOS, J. C. et al. **Boas práticas de fabricação de medicamentos: antecedentes, evolução, tendências e perspectivas**. 2009. 80 f. Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html. Acesso em: 15 de mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 301, de 21 de Agosto de 2019. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>. Acesso em: 15 de mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 658, de 30 de Março de 2022. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso em: 15 de mai. 2023.



DE SOUSA FREITAS, C. et al. A importância do farmacêutico a partir da RDC Nº 44, de 17 de agosto de 2009, em farmácias e drogarias: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e23311225650-e23311225650, 2022.

FERST, G. C. **Análise da Indústria Farmacêutica no Brasil: Surgimento e desenvolvimento da indústria nacional**. 2013. 67 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Econômicas) – Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2013.

FUSINATO, M. N. et al. **Boas práticas de fabricação na indústria farmacêutica no Brasil: impactos da RDC nº 301/2019**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2021.

GEYER, A. R. C. **Boas práticas de fabricação de medicamentos no Brasil: estabelecimento, situação atual e desafios**. 2019. 204 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, 2019.

ISSE, K. F. **A indústria farmacêutica nacional e a importância dos medicamentos genéricos no seu desenvolvimento**. 2011. 85 f. Dissertação (Mestre em Economia) – Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2011.

MORAES, M. V. de. **Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de cumprimento de seus requisitos**. 2018. 105 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, 2018.

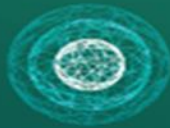
OLDANI, F. L. **A importância da validação de limpeza: os impactos trazidos pela RDC nº 301/19 e o futuro da indústria**. 2022. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal de São Paulo. Diadema, 2022.

ROHLING, M. T. **Análise comparativa da regulamentação das boas práticas de fabricação de indústrias de produtos de higiene e medicamentos**. 2023. 51. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2023.

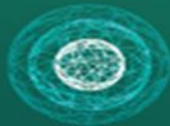
SANTOS, F. L. Indústria farmacêutica durante os anos (nem tão) dourados: euforia e desencanto (1950-1960). **Temporalidades**, v. 12, n. 2, p. 155-184, 2020.

SANTOS, W. M. **Gestão de risco aplicada ao controle de qualidade de medicamentos**. 2023. 69 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Escola de Farmácia, Universidade Federal De Ouro Preto. Ouro Preto, 2023.

SIZUKUSA, L. O. **Desafios na gestão em vigilância sanitária: a influência da governança global na regulação das boas práticas de fabricação de medicamentos**. 2020. 106 f. Dissertação (Mestrado em Administração Pública) – Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas, Fundação Getúlio Vargas. Brasília, 2020.



TORRES, R. L.; HASENCLEVER, L. A evolução institucional das indústrias farmacêuticas indiana e brasileira revisitada. **História econômica & história de empresas**, v. 20, n. 2, 2017.



PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO DE HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg EM COMPRIMIDO

Lucas Pablo Peixoto Gomes¹⁰
Alline Emannuele Chaves Ribeiro¹¹

RESUMO

A hidroclorotiazida é um fármaco da classe dos diuréticos tiazídicos, possui potente ação anti-hipertensiva no tratamento da pressão alta, e pode ser comercializado nas concentrações de 25 mg e 50 mg. O seu uso, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é recomendado para o tratamento de edema associado a condições como insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, glomerulonefrite aguda e insuficiência renal crônica, mostrando também eficácia no tratamento de inchaços relacionados a diversas outras formas de disfunção renal. O objetivo do presente estudo foi realizar o perfil de dissolução de medicamentos referência, genéricos e similares de hidroclorotiazida 25 mg em comprimidos, e avaliar por espectrofotometria sua liberação de ativo a cada 5 minutos durante 30 minutos de ensaio de dissolução, segundo o que é preconizado pela Farmacopeia Brasileira, que é a legislação nacional vigente. Para isso, foi realizado o teste de dissolução com comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, obtidos em farmácias da cidade de Anápolis-GO, Brasil. Após o teste de dissolução os medicamentos genéricos e similares obtiveram resultados com oscilações em alguns tempos, mas ao término, a quantidade de princípio ativo liberado foi acima do descrito pela Farmacopeia Brasileira. A elaboração do presente trabalho possibilitou a análise de dissolução da hidroclorotiazida 25 mg, podendo indicar que os medicamentos genéricos e similares possuem a mesma equivalência terapêutica que o medicamento referência.

Palavras-chave: Anti-hipertensivo. Dissolutor. Espectrofotometria. Genérico. Medicamento.

1 INTRODUÇÃO

Medicamentos são substâncias ou preparações utilizadas como remédio, elaboradas em farmácias ou indústrias farmacêuticas, seguindo especificações técnicas e legais. Eles têm a finalidade de diagnosticar, prevenir, curar doenças ou aliviar os sintomas associados a elas (BRASIL, 2015).

Para assegurar a qualidade dos medicamentos fabricados, fez-se necessário a realização de testes analíticos. A princípio, o teste escolhido foi o de desintegração, mas com o passar dos anos observou-se que apenas a desintegração não seria possível reproduzir a ação do medicamento dentro do organismo, com isso optou-se pelo ensaio de dissolução que de forma precisa conseguiu determinar a quantidade de ativo liberado durante o tempo que o medicamento está no organismo (MARCOLONGO, 2003).

Medicamento referência trata-se do medicamento inovador registrado no órgão

¹⁰ Graduado em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA.

¹¹ Doutora em Agronomia pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Mestra em Engenharia Agrícola pela Universidade Federal de Goiás (UEG). Bacharel em Química Industrial (UEG). Professora do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

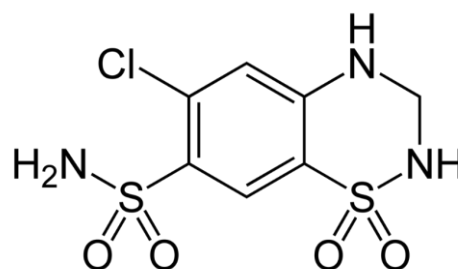
federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País. Para ser considerado como referência, sua eficácia, segurança e qualidade devem ser comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente (Lei nº 9.787, de 10/2/1999) (BRASIL, 2007).

Medicamento genérico é todo aquele que pretende ser intercambiável a um produto de referência, contendo os mesmos componentes e realizando os mesmos testes para comprovar sua eficácia, produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade (BRASIL, 2007). A intercambialidade, ou seja, essa substituição do medicamento de referência pelo genérico é assegurada por testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação *in vitro*, por estudos de equivalência farmacêutica e *in vivo*, e com estudos de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2020).

Medicamentos similares são aqueles que na sua apresentação possuem o mesmo princípio ativo, mesma concentração, mesma forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica de um medicamento de referência, porém não foram realizadas as análises que comprovem o mesmo efeito no mesmo espaço de tempo do que o medicamento de referência, e, portanto, não podem ser intercambiáveis a esses medicamentos (ANDRADE et al., 2006).

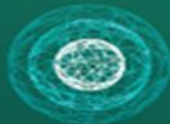
A hidroclorotiazida (Figura 1) é um diurético amplamente comercializado dentro do território nacional e um dos medicamentos mais distribuídos pelo Sistema Único de Saúde. Juntamente com os betabloqueadores, estes são os fármacos mais utilizados no tratamento de hipertensão nos últimos 40 anos, com eficácia comprovada na redução da morbidade e da mortalidade relacionadas à doença (BATLOUNI, 2009).

Figura 1. Fórmula estrutural da hidroclorotiazida.



Fonte: Brasil (2019).

Dissolução pode ser definida como um teste físico, pelo qual o princípio ativo é



liberado da sua forma farmacêutica e que o deixa pronto para ser absorvido pelo organismo (MARCOLONGO, 2003). O teste de dissolução é um ensaio físico in vitro e é um ensaio no qual o fármaco passa da forma sólida para a solúvel a partir de seus fragmentos e partículas formadas durante o ensaio, quando submetido a condições experimentais controladas e aparelhagem específica (ANEXO A), como por exemplo o volume do meio, aparatos, rotação, temperatura e tempo (BROWN et. al., 2011; BRASIL, 2010).

De acordo com Anderson (1998) as especificações de dissolução in vitro são estabelecidas para assegurar que todos os lotes tenham a mesma qualidade, para indicar potenciais problemas de biodisponibilidade, orientar o desenvolvimento de novas formulações e garantir a qualidade e eficácia do produto após alteração na formulação, no processo de fabricação e no local de fabricação (SOUZA et., al 2009).

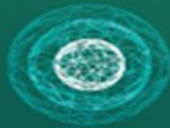
Segundo Machado (2013), o espectrofotômetro ultravioleta UV-VIS (ANEXO B) é um equipamento que de forma rápida é capaz de realizar análises e com baixo custo, agindo através dos princípios da difração, onde os feixes de luz são liberados em comprimentos de onda diferentes, que mede a intensidade de luz que é absorvida da solução, gerando um valor de absorbância (COSTA, 2021). Segundo Rocha e Teixeira (2004) a espectrofotometria é fundamentada na lei de Lambert-Beer, que é a base matemática para medidas de absorção de radiação por amostras no estado sólido, líquido ou gasoso, nas regiões ultravioleta, visível e infravermelho do espectro eletromagnético.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 MATERIAIS, SOLUÇÕES E EQUIPAMENTOS

Para estudo foram utilizados os seguintes materiais para a avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg:

- Medicamento Referência de Hidroclorotiazida 25 mg – **MARCA A**
- Medicamento Similar Equivalente de Hidroclorotiazida 25 mg – **MARCA B**
- Medicamento Similar Equivalente de Hidroclorotiazida 25 mg – **MARCA C**
- Medicamento Similar de Hidroclorotiazida 25 mg – **MARCA D**
- Medicamento Genérico de Hidroclorotiazida 25 mg – **MARCA E**



- Medicamento Genérico de Hidroclorotiazida 25 mg – **MARCA F**
- Substância Química de Referência (SQR) Hidroclorotiazida – **Padrão**

As vidrarias foram utilizadas:

- Balão volumétrico de 100 mL;
- Balão volumétrico de 25 mL;
- Béquer de 500 mL;
- Cubeta 1,0 cm de Quartzo;
- Pipeta volumétrica de 5 mL;
- Pipeta volumétrica de 9 mL;
- Proveta de 1000 mL.

As soluções e diluentes, foram utilizadas as seguintes:

- Água destilada;
- Ácido Clorídrico grau P.A.

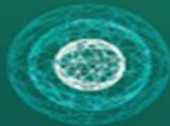
Equipamentos utilizados:

- Aparatos (cestas);
- Dissolutor;
- Espectrofotômetro UV-VIS.

2.2 MÉTODOS

A preparação das amostras e ensaio de dissolução, foi realizado apenas uma repetição com 1 comprimido de cada amostra. Os comprimidos foram colocados separadamente em cubas do dissolutor devidamente identificadas como, cuba 1 (MARCA A), cuba 2 (MARCA B), cuba 3 (MARCA C), cuba 4 (MARCA D), cuba 5 (MARCA E) e cuba 6 (MARCA F), contendo como meio de dissolução 900 mL de Ácido Clorídrico 0,1M na temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Com o aparato de dissolução foram utilizadas cestas, ajustadas a 100 rpm por 30 minutos, e posteriormente foram coletadas uma amostra de cada cuba de dissolução a cada 5 minutos do início do ensaio para análise (BRASIL, 2019).

Após o tempo decorrido, foi retirada uma alíquota de 10 mL e filtrada



posteriormente. Do filtrado foram transferidos 9 mL utilizando uma pipeta volumétrica, para balão volumétrico de 25 mL e completando o volume com Ácido Clorídrico 0,1 mol/L.

As absorvâncias das amostras foram medidas em 272 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. As quantidades de hidroclorotiazidas dissolvidas no meio foram calculadas comparando as leituras obtidas para as amostras e hidroclorotiazida Substância Química de Referência - Padrão na mesma concentração, preparada em Ácido Clorídrico 0,1 mol/L (BRASIL, 2019).

A preparação da Substância Química de Referência de hidroclorotiazida foi realizada utilizando 5 mg para balão volumétrico de 25 mL, posteriormente foi adicionado ao balão 25 mL o solvente Ácido Clorídrico 0,1 mol/L. Posteriormente, com o auxílio de uma pipeta volumétrica, foi transferido 5 mL da solução preparada para balão volumétrico de 100 mL, e completou-se com o mesmo solvente utilizado anteriormente.

O procedimento de preparo da Substância Química de Referência foi realizado em duplicata, a fim de se obter o padrão da calibração.

Após todas as soluções estarem preparadas, foram realizadas as leituras no espectrofotômetro UV-VIS. Para calibrar o equipamento foi realizado um background (Branco) utilizando Ácido Clorídrico 0,1 mol/L, e posteriormente foi realizada 5 leituras (repetições) da Substância Química de Referência de hidroclorotiazida na faixa de 272 nm para determinação da curva de calibração. Com a curva já determinada, foi realizada as leituras das amostras de cada cuba no tempo do minuto 5 ao 30, para a comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos genéricos e similares, em relação ao medicamento referência, foram calculados, a partir das cedências médias em cada intervalo de tempo, o fator de similaridade (F2), segundo a equação abaixo, como proposto na RDC 31 / 2010.

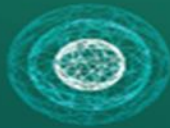
Equação 1: Fórmula do cálculo do fator de semelhança F2

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=0}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Fonte: BRASIL (2010).

Em que:

n - número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2;



Rt - valor de porcentagem dissolvida no tempo, obtido com o Medicamento de Referência ou Comparador;

Tt - valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo;

t - Tempo do ensaio de dissolução.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

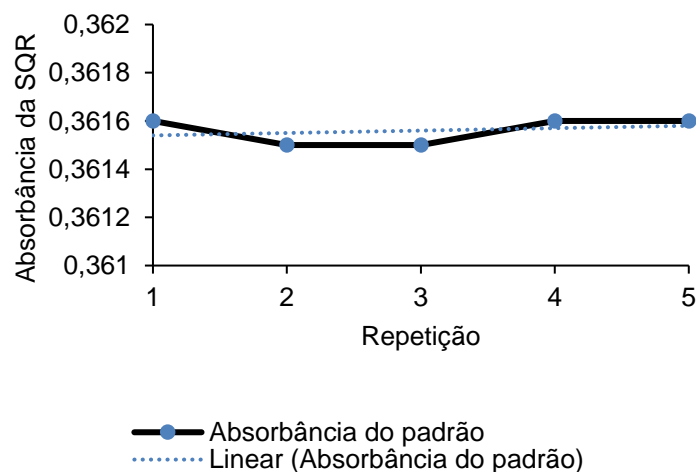
Padrão refere-se a medida materializada, instrumento de medição material de referência ou sistema a de medição com o propósito de determinar, um ou mais valores de uma grandeza para usar como referência (FIDELIS, 2006). Os valores de absorvância da substância química de referência (SQR) de hidroclorotiazida estão expressos na Tabela 1 e Figura 2.

Tabela 1. Valores de absorvância da substância química de referência (SQR) de hidroclorotiazida.

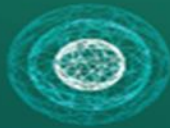
PADRÃO CALIBRAÇÃO (5 leituras – 272 nm)	
	0,3616
	0,3615
	0,3615
	0,3616
	0,3616
MÉDIA: 0,3616	

Fonte: Próprio Autor (2023).

Figura 2. Valores de absorvância da substância química de referência (SQR) de hidroclorotiazida.



Fonte: Próprio Autor (2023).



pós a realização dos procedimentos, foram obtidos os seguintes resultados em absorvância (Tabela 2) e em porcentagem (Tabela 3) usando os valores que foram obtidos na leitura do espectrofotômetro para o teste de dissolução do medicamento referência, genérico e similar.

Para determinar o valor de porcentagem dissolvida durante o ensaio de dissolução, basta dividir o valor de absorvância medido em cada tempo pelo valor medido da média de leituras da SQR. De acordo com os valores obtidos nas Tabelas 2 e 3, o resultado obtido para os medicamentos testados ao fim do ensaio de dissolução se mostrou conforme descrito na literatura, que determina o valor de 80% do fármaco dissolvido no tempo de 30 minutos (BRASIL, 2019).

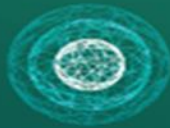
Tabela 2. Valores da absorvância dos medicamentos referência, genéricos e similares no ensaio de dissolução da hidroclorotiazida 25 mg.

Medicamento	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Marca A	0,1799	0,2616	0,3315	0,3578	0,3589	0,3602
Marca B	0,1810	0,2705	0,3222	0,3413	0,3498	0,3525
Marca C	0,2598	0,2701	0,3410	0,3566	0,3579	0,3610
Marca D	0,2677	0,2654	0,3042	0,3268	0,3499	0,3503
Marca E	0,2856	0,2813	0,3222	0,3345	0,3545	0,3605
Marca F	0,1402	0,1522	0,1603	0,1833	0,2098	0,2241
Média	0,2190	0,2502	0,2969	0,3167	0,3301	0,3348

Fonte: Próprio Autor (2023).

Tabela 3. Porcentagem dissolvida dos medicamentos referência, genéricos e similares no ensaio de dissolução da hidroclorotiazida 25 mg.

Medicamento	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Marca A	49,75 %	72,35 %	91,68 %	98,95 %	99,25 %	99,61 %
Marca B	50,06 %	74,81 %	89,10 %	94,39 %	96,74 %	97,48 %
Marca C	71,85 %	74,70 %	94,30 %	98,62 %	98,98 %	99,83 %
Marca D	74,03 %	73,40 %	84,13 %	90,38 %	96,76 %	96,88 %



Marca E	78,98	77,79	89,10	92,51	98,04	99,70
	%	%	%	%	%	%
Marca F	38,77	42,09	44,33	50,69	58,02	61,97
	%	%	%	%	%	%
Média	60,57	69,19	82,11	87,59	91,30	92,58
	%	%	%	%	%	%

Fonte: Próprio Autor (2023).

Na Tabela 3 (Anexo C) pode-se observar que o perfil de dissolução do medicamento da (MARCA B) se comportou de forma semelhante ao medicamento referência (MARCA A) durante os tempos de coleta de 5 minutos e 10 minutos, mas ao final do ensaio de dissolução a quantidade dissolvida de ambos os medicamentos foram acima do limite mínimo (60%) (BRASIL, 2019).

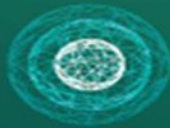
Quando observados os perfis de dissolução dos medicamentos (MARCA C) e (MARCA E) nos tempos de 25 a 30 minutos a quantidade de fármaco liberado foi bem similar ao medicamento referência (MARCA A).

Os valores de quantidade dissolvida dos medicamentos (MARCA B) e (MARCA F) são semelhantes ao medicamento referência (MARCA A) no tempo de 5 minutos, mas se diferem no minuto 30.

Ao fim do ensaio de dissolução os medicamentos que mais se assemelham ao medicamento referência (MARCA A) foram os medicamentos (MARCA C) e (MARCA E).

O medicamento que o perfil de dissolução ficou mais distante do medicamento referência (MARCA A) foi o medicamento (MARCA F) com o valor próximo ao limite mínimo estabelecido.

Toehwé (2013), ao realizar o teste de dissolução com dois medicamentos de hidroclorotiazida que foram nomeados como (AMOSTRA A e AMOSTRA B), teve como resultado de quantidade dissolvida no tempo de 30 minutos valor superior ao prescrito na farmacopeia (60%), semelhante com os valores obtidos neste trabalho conforme (Tabela 3). Em 2009, foram analisadas três amostras de hidroclorotiazida no ensaio de dissolução em que o meio utilizado foi Ácido Clorídrico 0,1 mol/L na quantidade de 900mL, com o aparelho de dissolutor programado a 100 RPM durante 30 minutos, conforme descrito na farmacopeia. Ao fim do teste de dissolução os resultados para as amostras analisadas foram acima do mínimo determinado pela farmacopeia brasileira



6ª edição (SOUZA, 2009).

Como pode ser visto na (ANEXO C), no início do teste o medicamento (MARCA F) apresentou valor de percentual de dissolução abaixo comparado ao medicamento referência (MARCA A), porém ao decorrer do ensaio o comportamento de perfil de dissolução do medicamento (MARCA F) se distanciou dos demais medicamentos.

Dentre os medicamentos analisados no teste de dissolução, o medicamento MARCA F (genérico 2) foi o que apresentou o percentual de dissolução mais próxima ao limite mínimo (60%). Os medicamentos (MARCA B, MARCA C, MARCA D e MARCA E) ao início do teste apresentaram o percentual de dissolução diferentes do medicamento referência (MARCA A), mas ao decorrer da análise os medicamentos citados obtiveram resultados com grande semelhança até o minuto final.

Podemos ver em um gráfico com todos os resultados sobrepostos (ANEXO D) em como todos os medicamentos se apresentaram ao final da análise.

4 CONCLUSÃO

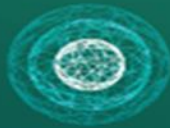
Quando realizado o teste de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg de medicamentos referência, genéricos e similares observa-se que, apesar de o perfil de dissolução dos medicamentos genéricos e similares apresentarem resultados com oscilações nos diferentes tempos de análise, ao final do teste os valores de quantidade dissolvida desses medicamentos foram semelhantes ao medicamento de referência, conforme preconizado pela legislação brasileira vigente.

Para determinar que o comportamento do perfil de dissolução dos medicamentos genéricos, similares e referência são semelhantes, torna-se necessário a aplicação de análises estatísticas a fim de verificar a significância da diferença entre os fármacos analisados.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Elaine et al. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta farmacêutica bonaerense**, v. 25, n. 3, p.344-50, 2006. Disponível em <LAJOP_25_3_1_4_R39178J80P.pdf>. Acessado em 02 maio de 2023

BATLOUNI M. Diuréticos. **Rev. Bras. Hipertens v16(4):211-214**. 2009. Disponível em < <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/05-diureticos.pdf> > Acessado em 22



março de 2023

BERMUDEZ, Jorge. Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro. **Cadernos de saúde pública**, v. 10, n. 3, p. 368-378, 1994. Disponível em < <https://www.scielo.br/j/csp/a/hSsr4v9xgyzQfLwmsNGGTWd/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 20 de maio de 2023

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília. 2010. Disponível em < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html>. Acessado em 12 março de 2023

BRASIL. Conceitos e definições. **Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2020 Disponível em < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes> >. Acesso em 20 de maio de 2023

BRASIL. DIRETORIA GERAL DE ASSISTENCIA FARMACEUTICA. Você sabe a diferença entre remédio e medicamento? **Governo do estado de Pernambuco**, 2015. Disponível em < <http://www.farmacia.pe.gov.br/noticia/voce-sabe-diferenca-entretremedio-e-medicamento>>. Acessado em 14 abril de 2023

BRASIL. Farmacopeia brasileira, volume 1.6ªed, p. 1290 Brasília, 2019.

BRASIL. RESOLUÇÃO-RDC Nº 16, DE 2 DE MARÇO DE 2007. **Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2007. Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html>. Acessado em 14 abril de 2023

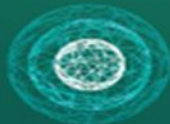
BRASIL. RESOLUÇÃO-RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010. **Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2010. Disponível em < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html >. Acessado em 03 abril de 2023

BRASIL. RESOLUÇÃO-RDC Nº 58, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014. **Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2014. Disponível em <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf> Acesso em 20 de abril de 2023

BROWN, C. K. et al. Meeting report: FIP/AAPS Joint Workshop Report: Dissolution / In vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms. AAPS PharmSciTech, 2011. Disponível em: . Acesso em: 13 de abril de 2023.

CARACO. Hidroclorotiazida. **DaylyMed**. 2007. Disponível em < <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7b38ac8a-4540-4eb2-aedd-9aa966d22190#drug-information> > Acessado em 14 abril de 2023

CATARINO, Rita. Pró-fármacos-2021. 2021. Disponível em <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/9719/1/Pr%C3%B3-farmacos%20-%202021.pdf>.



Acessado em 14 abril de 2023

FIOCRUZ. Hidroclorotiazida. **Bula.** 2006 Disponível em < <http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/images/stories/phocadownload/hidroclorotiazida.pdf>> Acessado em 25 maio de 2023

GOMES; SOUZA. Análise de degradação e estabilidade e avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de loratadina 10mg, p. 11. **FAMA.** 2021

MARCOLONGO. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica, p.5. **Digital Library USP.** 2003. Disponível em < <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/en.php>>. Acessado em 25 abril de 2023

MINISTERIO DA SAÚDE. Clorana. **Bula.** 2022. Disponível em < https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Clorana-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1679596539&embedded=true>. Acessado em 14 abril de 2023

PINHEIRO, PEDRO. Hidroclorotiazida (diurético): para que serve e posologia. **MD Saúde.** 2022 Disponível em < <https://www.mdsaude.com/bulas/hidroclorotiazida/> >. Acessado em 01 junho de 2023

ROCHA, TEIXEIRA. ESTRATÉGIAS PARA AUMENTO DE SENSIBILIDADE EM ESPECTROFOTOMETRIA UV-VIS, p.807. **Química Nova.** 2004. Disponível em . Acessado em 14 abril de 2023

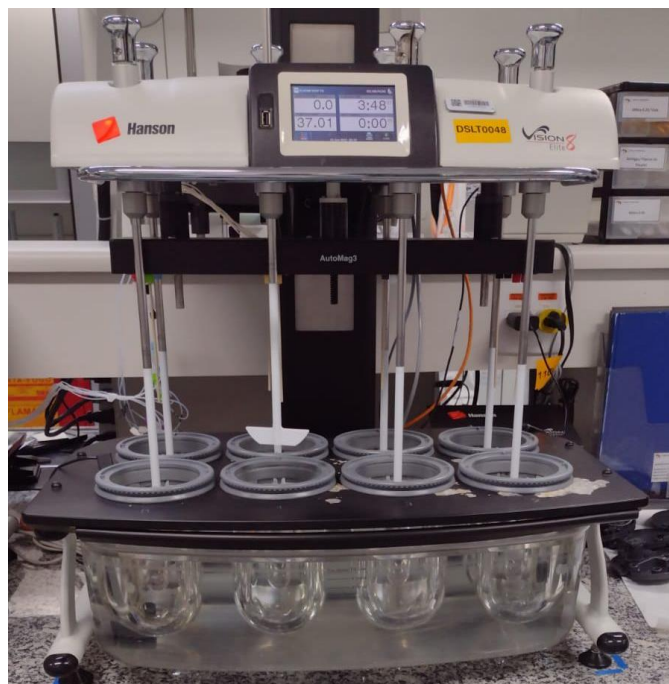
SILVA, ALVIM. HISTÓRIA DOS MEDICAMENTOS E O USO DAS FÓRMULAS: A CONSCIENTIZAÇÃO DO USO ADEQUADO. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos.** 2020. Disponível em <<https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/77>>. Acessado em 14 abril de 2023

SOUZA, Paulo Ricardo de Souza et al. **A influência da matéria-prima, oriunda de diferentes fabricantes, no perfil de dissolução de comprimidos.**p.16, 2009. Disponível em < <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/33224/1/22.pdf>>. Acessado em 07 março de 2023

TOEHWÉ. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos bioequivalentes ao longo do estudo de estabilidade, P.19-20. **Arca Fiocruz.** 2013. Disponível em < <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11624> >. Acessado em 01 abril de 2023.

ANEXOS

ANEXO A: Dissolutor (modelo Vision Elite 8, Hanson) utilizado para a realização deste trabalho.

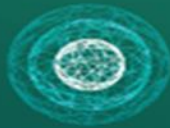


Fonte: Próprio Autor (2023).

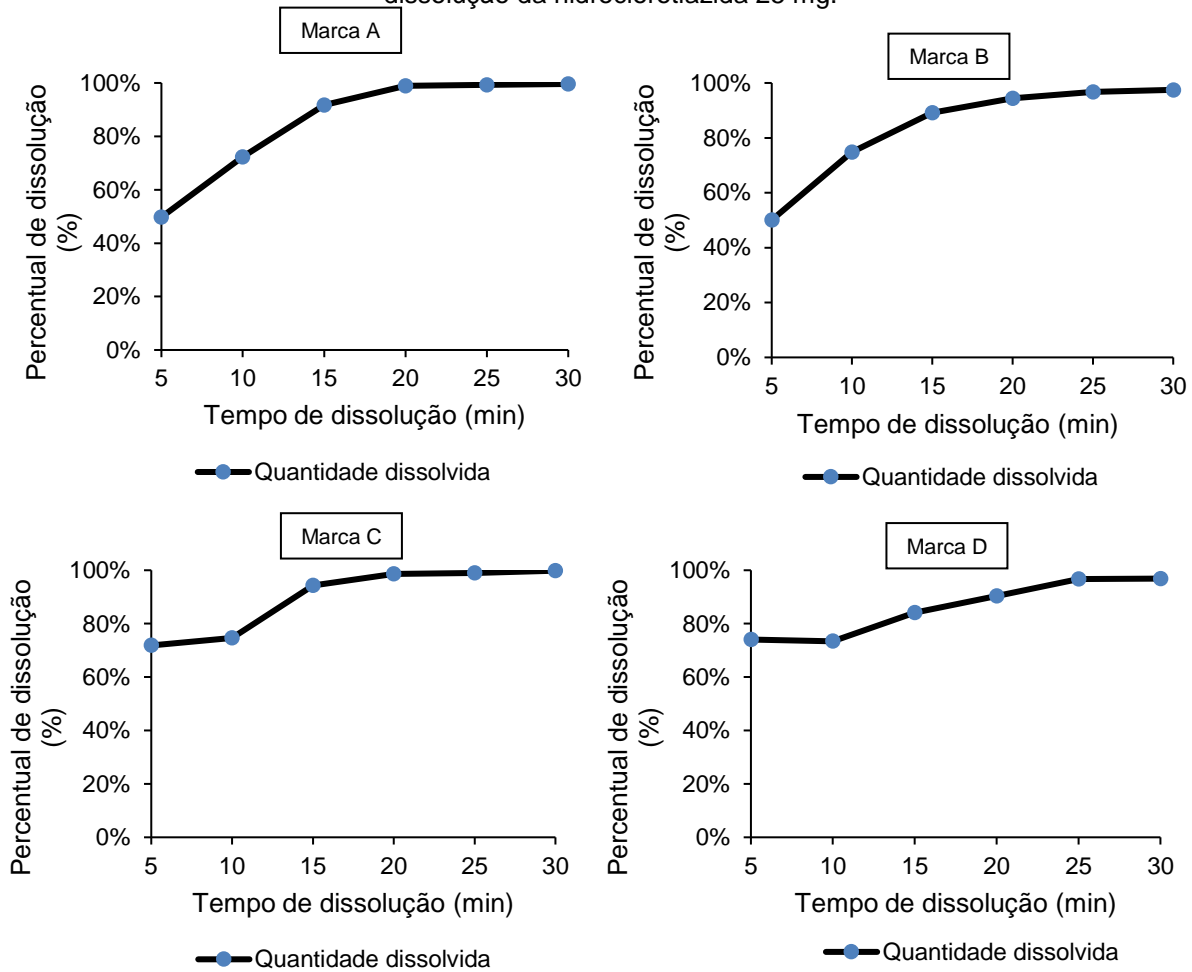
ANEXO B: Espectrofotômetro (modelo Lambda 365, PerkinElmer) utilizado para a realização deste trabalho.



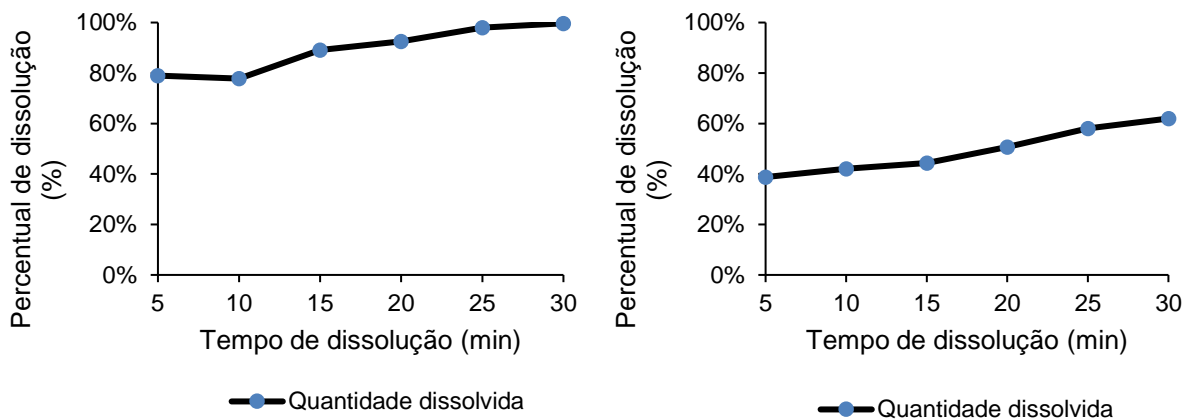
Fonte: Próprio Autor (2023).



ANEXO C: Teste de dissolução dos medicamentos referência, genéricos e similares no ensaio de dissolução da hidroclorotiazida 25 mg.



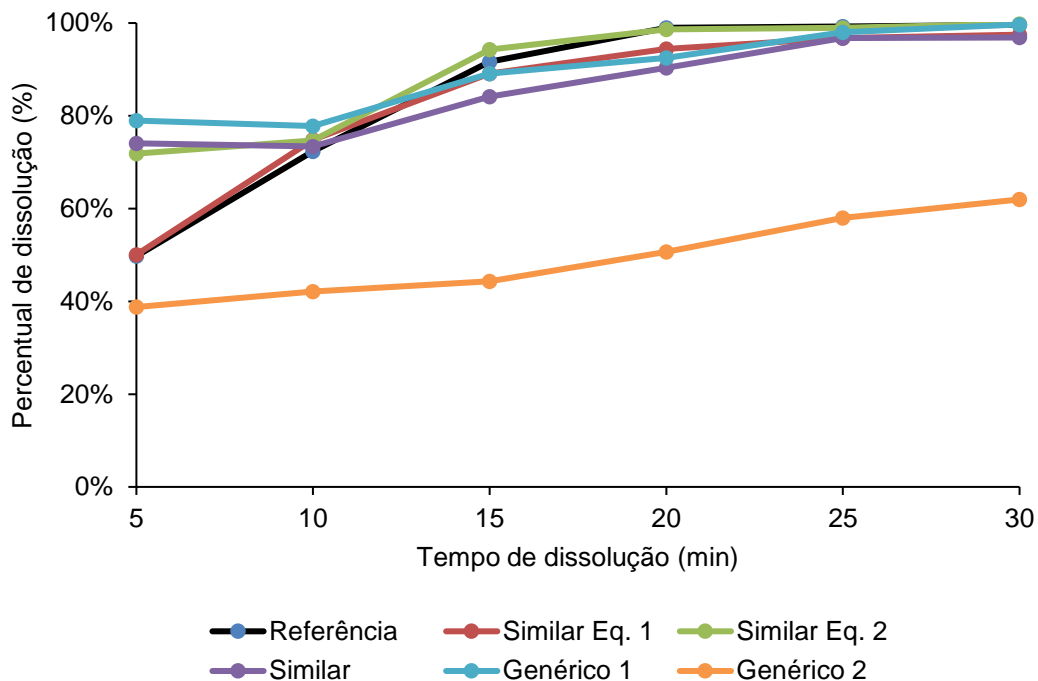
ANEXO C: Teste de dissolução dos medicamentos referência, genéricos e similares no ensaio de dissolução da hidroclorotiazida 25 mg (continuação).



Medicamentos: MARCA A: Referência, MARCA B: Similar Eq. 1, MARCA C: Similar Eq. 2, MARCA D: Similar, MARCA E: Genérico 1, MARCA F: Genérico 2.

Fonte: Próprio Autor (2023).

ANEXO D: Teste de dissolução de medicamentos referência, genéricos e similares no ensaio de dissolução da hidroclorotiazida 25 mg.



Medicamentos: MARCA A: Referência, MARCA B: Similar Eq. 1, MARCA C: Similar Eq. 2, MARCA D: Similar, MARCA E: Genérico 1, MARCA F: Genérico 2.

Fonte: Próprio Autor (2023).

MATERIAL SUPLEMENTAR

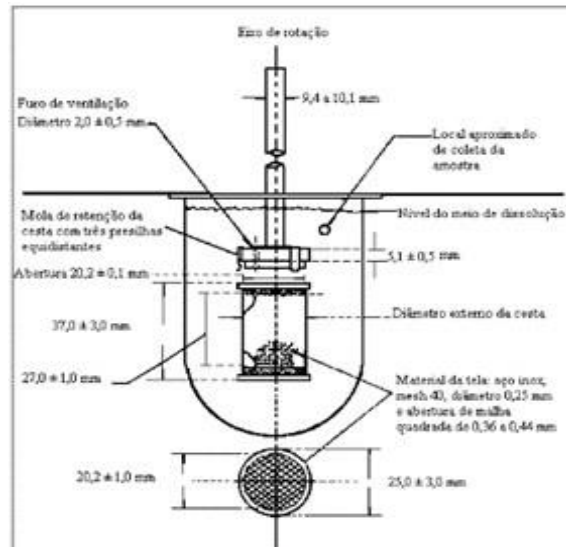
O Equipamento de dissolução se chama dissolutor (ANEXO A) e possui um sistema com três partes: (1) um recipiente de vidro ou plástico com forma cilíndrica e fundo arredondado, que contém material transparente e que não reaja com o medicamento que será analisado; (2) uma haste de aço inoxidável, que servirá para agitar o meio de dissolução, podendo ter na sua extremidade dois tipos de agitadores: pás ou cestas; (3) um aparelho com controlador de velocidade que conduzirá a haste para a rotação e velocidade descrita na monografia (BRASIL, 2019).

Os recipientes ficam submersos em banho material transparente e de tamanho adequado, que possui um dispositivo que mantém a temperatura homogênea de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (BRASIL, 2019).

A cesta consiste em uma haste de aço inoxidável conforme (Figura 3), que tem em sua extremidade uma cesta desmontável. A amostra deve ser colocada dentro da

cesta no início da análise (BRASIL, 2019).

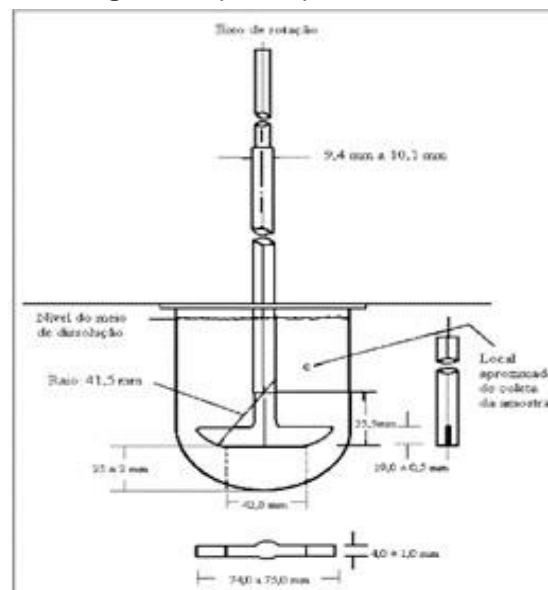
Figura 3. Aparato Cesta do dissolutor



Fonte: Brasil (2010).

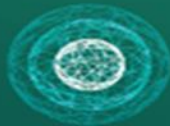
A pá consiste em uma haste de aço inoxidável conforme (Figura 4), contendo uma pá na sua extremidade, que pode ser revestida de material inerte, que é utilizada para realizar a agitação do meio de dissolução contendo o medicamento a ser analisado (BRASIL, 2019).

Figura 4. Aparato pá do dissolutor



Fonte: Brasil (2010).

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE ÁCIDO CÍTRICO EM



REFRIGERANTES SABOR LIMÃO DE DIFERENTES MARCAS

Flávia Siqueira Borges¹²
Jéssica Alves Dos Santos¹³
Rafael Choze¹⁴

RESUMO

No Brasil, nas últimas décadas, os brasileiros vivenciaram um aumento sem precedentes na prevalência de sobrepeso, obesidade e doenças crônicas não transmissíveis relacionadas. As mudanças no estilo de vida promoveram a adoção de comportamentos que favorecem dietas não saudáveis, como consumo inadequado de frutas e vegetais e aumento da ingestão energética, consumo nocivo de álcool, tabagismo e inatividade física. Desta forma a realização deste estudo teve como objetivo determinar o teor de ácido cítrico em diferentes marcas de refrigerante de limão. As análises foram realizadas no laboratório da Faculdade Metropolitana de Anápolis. Para realização da análise de acidez titulável foi necessário o uso dos reagentes: hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 mol/L e fenolftaleína a 0,40%. Dentre as marcas analisadas a que apresentou maior quantidade de ácido cítrico foi a amostra da marca C, vale destacar, que foi realizada as análises em triplicata dos refrigerantes da mesma marca, com a obtenção do valor de 0,294 g/100mL, apresentando maior quantidade de ácido cítrico. Os resultados que tivemos se mostraram que os valores verificados são heterogêneos através da titulação, as informações descritas com base na literatura deste projeto indicam a existência de risco à saúde das pessoas que consomem excessivamente.

Palavras-chave: Acidez. Aditivos. Bebidas gaseificadas. Conservantes. Titulação de neutralização.

1 INTRODUÇÃO

A industrialização levou historicamente à migração rural para urbana, juntamente com uma mudança na nutrição de alimentos principalmente à base de plantas (vegetais, frutas, grãos integrais, legumes) para dietas hipercalóricas ricas em gorduras totais e saturadas, colesterol, proteína animal, adicionado de sal e açúcar e pobre em fibras. Essas mudanças promovem a adoção de comportamentos que favorecem dietas e estilos de vida não saudáveis, como consumo inadequado de frutas e vegetais e aumento da ingestão energética, consumo nocivo de álcool, tabagismo e inatividade física (CORGOZINHO et al., 2020).

No Brasil, nas últimas décadas, os brasileiros vivenciaram um aumento sem precedentes na prevalência de sobrepeso, obesidade e doenças crônicas não transmissíveis relacionadas. Declínios na atividade física e mudanças nos padrões gerais de ingestão alimentar são importantes contribuintes para esses resultados de

¹² Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

¹³ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

¹⁴ Doutor em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Mestre em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Professor do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.



saúde. Um componente crítico dessa mudança foi uma mudança de alimentos tradicionais para um aumento acentuado no consumo de alimentos processados (FERREIRA et al., 2020).

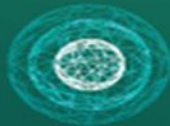
Ocorreu mudanças nos padrões gerais de consumo de bebidas nos últimos anos. O crescimento da indústria de processamento de alimentos em paralelo com a expansão dos supermercados vem diversificando rapidamente as opções de bebidas no Brasil, principalmente as bebidas adoçadas com açúcar, categoria que inclui não apenas refrigerantes, mas também bebidas à base de leite e soja (PAIVA; PAIVA; PAIVA, 2023).

Além disso, alguns componentes curativos com efeitos farmacológicos também foram encontrados em frutas cítricas e subprodutos cítricos. Especificamente, alguns fitoquímicos em óleos essenciais extraídos da casca de frutas cítricas demonstraram ter alta atividade antifúngica e eliminação de radicais livres; efeitos antipatogênicos na cura de dor de garganta, tosse, dor de ouvido e vômito foram demonstrados em relação à polpa e casca de frutas cítricas (GONÇALVES et al., 2020).

A maioria dos cítricos colhidos sejam consumidos na hora, o processamento de cítricos em produtos de valor agregado é uma maneira importante de estender a cadeia da indústria cítrica e prolongar a vida útil dos cítricos para vários meses ou anos, o que é benéfico para o transporte seguro de cítricos produtos da região produtora de citros. Assim, o processamento de frutas cítricas em vários produtos; como sucos cítricos, vinhos cítricos, geléias cítricas, cítricos enlatados e cítricos secos estão ganhando destaque por enriquecer a diversidade do setor cítrico (SILVA; OLIVEIRA; MENDES, 2020).

Numerosos processos de secagem, como liofilização, secagem com ar quente, secagem a vácuo, secagem em tambor, secagem por micro-ondas e secagem ao sol, têm sido aplicados à desidratação de frutas cítricas e seus subprodutos. A secagem de sucos cítricos em pós de fluxo livre que podem ser reconstituídos com água para bebidas de sabor aceitável atende à demanda de conveniência dos consumidores (GONÇALVES et al., 2020).

Vale destacar, que o ácido cítrico é um dos conservantes de alimentos e aditivos aromatizantes mais comuns. Pode ser encontrado naturalmente em frutas cítricas, mas também é fabricado. Seu nome deriva do fato de ser um ácido orgânico encontrado em muitas frutas e vegetais, especialmente frutas cítricas. O ácido cítrico é um pó



concentrado valorizado por seu sabor azedo, qualidade conservante e capacidade de atuar como um tampão de pH (BRASIL, 2021).

O pH ácido do ácido cítrico o torna útil como conservante de alimentos e preserva a cor dos alimentos, pois retarda significativamente a oxidação. Uma vez que muitas bactérias são incapazes de crescer em um ambiente ácido, o ácido cítrico é frequentemente adicionado a geléias, doces, alimentos enlatados e até mesmo produtos à base de carne como forma de preservação (HOEHNE; MARMITT, 2019).

Visando avaliar a qualidade de bebidas gaseificadas, o objetivo do presente trabalho foi determinar o teor de ácido cítrico em refrigerantes sabor limão de diferentes marcas e com prazos de validade distintos (entre os meses de junho e julho de 2023) a fim de comparar se os produtos estavam dentro dos padrões estabelecidos pela legislação brasileira.

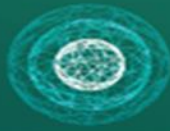
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 REFRIGERANTE

Os refrigerantes comerciais apareceram pela primeira vez em 1884, quando um produto foi fabricado pelo dono de uma droguaria em Lisbon Falls, nos Estados Unidos. Logo depois, surgiram produtos similares como a Coca-Cola® e a Pepsi-Cola®. Ao longo do século passado, os refrigerantes mudaram drasticamente de um produto farmacêutico local para uma indústria mundial. Essas mudanças foram devidas a avanços na tecnologia de fabricação e inovações de marketing (SIEGEL, 2023).

As bebidas adoçadas com açúcar são definidas como todos os tipos de bebidas que contêm açúcares livre, como os refrigerantes carbonatados, bebidas não carbonatadas, sucos artificiais, concentrados líquidos e em pó, chá pronto para beber e bebidas lácteas aromatizadas. Enquanto as bebidas adoçadas artificialmente são aquelas que utilizam adoçantes artificiais em sua composição em substituição ao açúcar (MENDES et al., 2021).

Com relação ao ácido cítrico em refrigerantes, o composto desempenha um papel importante na manutenção do sabor natural dos refrigerantes. É uma substância geral saudável que a maioria das pessoas considera inofensiva, embora isso não seja inteiramente verdade. O ácido cítrico não é necessariamente saudável, o que significa



que não traz nenhum benefício para a dieta (LAMOUNIER et al., 2019).

De acordo com a Portaria nº 544 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, publicada em 16 de novembro de 1988, o refrigerante é considerado um tipo de bebida que possui em sua constituição o dióxido de carbono, obtido pela dissolução em água potável, com suco a presença de suco de frutas, com adição de açúcares (BRASIL, 1988).

O consumo de bebidas, sejam elas alcoólicas ou não alcoólicas e calóricas ou não calóricas, pode ser considerado um tema de interesse para a saúde pública devido à sua associação com desfechos de saúde. Dentre as bebidas não alcoólicas, destacam-se as minimamente processadas, como leite, água e sucos naturais, e as ultraprocessadas, como bebidas com açúcar e adoçadas artificialmente (SEVERIANO; MIRANDA; BRAGA, 2022).

Os refrigerantes incluem principalmente água com gás, xarope ou outras bebidas carbonatadas ou não carbonatadas contendo quantidades substanciais de açúcares adicionados. O consumo excessivo de refrigerantes tornou-se um sério problema de saúde pública em todo o mundo, e foi sugerido que um alto consumo de bebidas adoçadas com açúcar pode contribuir para o ganho de peso e obesidade por aumentar a ingestão total de energia (MENDES et al., 2021).

O alto teor de açúcar e ácidos, que possuem potencial cariogênico e acidogênico, pode contribuir para a cárie dentária, erosão dentária, além de contribuir para efeitos na saúde como sobrepeso e obesidade e pode estar associado a um risco aumentado de diabetes tipo 2. Esforços têm sido feitos para reduzir os potenciais efeitos nocivos dos refrigerantes contendo açúcar nos dentes e na saúde em geral (GONÇALVES et al., 2020).

Nos refrigerantes é utilizado em sua constituição o ácido cítrico que é um dos ácidos orgânicos que possui diversas aplicações, principalmente na indústria de Alimentos. Este ácido é utilizado como aditivo alimentar e um tipo de aromatizante e pode ser encontrado naturalmente em laranjas e limões. A acidez desse composto impede que bactérias e outros microrganismos cresçam nesse ambiente. O ácido cítrico em várias bebidas está naturalmente presente e é adicionado a muitas outras bebidas devido às suas várias propriedades (FERREIRA et al., 2020).

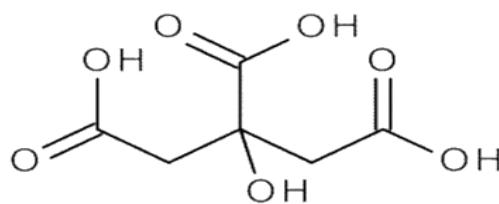
Vale destacar, o ácido cítrico é a primeira escolha para uso como regulador de acidez, por apresenta vários benefícios adicionais, como aumento da atividade de

antioxidantes e adição de aroma. Este composto ácido é um bom conservante que evita a deterioração das bebidas, pode prevenir a atividade de bactérias e fungos (LAMOUNIER et al., 2019).

2.2 ÁCIDO CÍTRICO EM BEBIDA SABOR LIMÃO

O ácido cítrico (Figura 1) foi descoberto por Karls Scheels na Inglaterra em 1874 no suco de limão e hoje em dia a maior parte de sua produção ocorre por meio de processos microbianos. A produção de ácido cítrico é a fermentação fúngica filamentosa mais antiga e mais bem estudada, datando de 1917, quando Currie otimizou as condições usando um método de cultivo de superfície (FERREIRA et al., 2020).

Figura 1: Estrutura química do ácido cítrico.

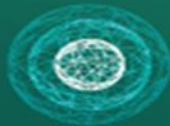


Fonte: Próprias autoras (2023).

O ácido cítrico (ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico) é um agente acidulante, conservante, emulsificante, aromatizante, sequestrante e tampão amplamente utilizado em muitas indústrias, especialmente em alimentos, bebidas, produtos farmacêuticos, produtos nutracêuticos e cosméticos (LAMOUNIER et al., 2019).

O ácido cítrico é amplamente utilizado como agente aromatizante em uma longa lista de preparações. É um dos poucos ácidos orgânicos encontrados em limas e limões em concentrações particularmente altas. Pode ser produzido por fermentação biotecnológica com a ajuda de espécies de fungos como *Aspergillus niger* (GEORGE et al., 2021).

Em geral, o processo de fermentação gera o dobro do volume de subprodutos provenientes tanto da matéria-prima carboidrato quanto do processo a jusante na forma de um lodo sólido. Todos os co-produtos são vendidos para aplicações técnicas, agrícolas e de rações. A parte orgânica do melaço, após concentração, é vendida como



aglutinante para rações. O micélio rico em proteínas resultante é vendido como ração animal, enquanto o gesso é comercializado como enchimento em cimento ou em aplicações médicas (SEFFRIN et al., 2020).

O ácido cítrico inodoro e incolor é altamente solúvel em água e ligeiramente higroscópico. Do ponto de vista ambiental, o ácido degrada-se rapidamente nas águas superficiais e não representa riscos para o meio ambiente ou para a saúde humana. Uma vez dissolvido em água, apresenta acidez fraca, mas um sabor fortemente ácido que afeta a doçura e proporciona uma acidez frutada para a qual é amplamente utilizado para complementar sabores de frutas na indústria de alimentos e bebidas (MORAES; MALFATTI, 2022).

Em combinação com citrato, o ácido apresenta excelente capacidade tamponante, enquanto suas excelentes propriedades quelantes de íons metálicos somam-se às propriedades físico-químicas que o tornam ideal para aplicações alimentícias, cosméticas, nutracêuticas e farmacêuticas (OLIVEIRA et al., 2020).

É de alguma forma irônico que o ácido cítrico, uma vez extraído do suco de limão, hoje seja adicionado à maioria dos refrigerantes de limão, lima ou cítricos em níveis de dosagem de 0,1 a 0,4%. O ácido realmente permite realçar o sabor picante e reter a qualidade devido às propriedades sequestrantes de íons metálicos que ajudam na prevenção da oxidação que causa perda de sabor e cor (GEORGE et al., 2021).

O uso de ácido cítrico para reduzir a atividade microbológica, aumentando assim a estabilidade dos concentrados, é bem conhecido, por exemplo, pelos fabricantes de suco de laranja, que adicionam o ácido aos concentrados entregues a clientes na indústria de bebidas. Formulado em conjunto com outros ingredientes, o ácido cítrico proporciona um eficaz antioxidante comercial, que preserva o aspecto e as qualidades organolépticas de diversas frutas, conferindo-lhes um aspecto fresco (MORAES; MALFATTI, 2022).

2.3 TITULAÇÃO ÁCIDO-BASE

A titulação (Figura 2) é um processo de análise química que também é conhecido como titrimetria. A titulação é a adição lenta de uma solução de concentração conhecida (chamada de titulante) a um volume conhecido de outra solução de concentração desconhecida até que a reação atinja neutralização, que geralmente é indicado por uma

mudança de cor. A titulação é um método laboratorial comum de análises químicas que é usado para determinar a concentração de um analito identificado (SOUZA et al., 2021).

Figura 2: Imagem do aparato utilizado em uma titulação ácido-base.



Fonte: Souza et al. (2021).

O processo geralmente é realizado adicionando gradualmente uma solução padrão de reagente de titulação, ou titulante, de uma bureta, essencialmente um longo tubo de medição graduado com uma torneira e um tubo de entrega em sua extremidade inferior. A adição é interrompida quando o ponto de equivalência é atingido. Duas das titulações mais comuns são titulações ácido-base e titulações redox (OLIVEIRA et al., 2022).

A análise volumétrica é um método analítico quantitativo amplamente utilizado. Este método envolve a medição do volume de uma solução cuja concentração é conhecida e aplicada para determinar a concentração do analito. É realizada a medição do volume de uma segunda substância que se combina com a primeira em proporções conhecidas e conhecido como análise volumétrica ou titulação (SOUZA et al., 2021).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

As análises foram realizadas no laboratório da Faculdade Metropolitana de Anápolis. Para a realizar este estudo foram selecionadas 4 marcas diferentes de

refrigerantes de sabores variados. Sem levar em consideração a preferência dos consumidores pelas marcas de refrigerantes que foram analisadas, além de não considerar marcas com maior procura pelos consumidores.

3.2 TITULAÇÃO

Para a preparação da amostra, foi aquecido o refrigerante em um béquer por cerca de vinte minutos para remover completamente o dióxido de carbono, caso não fosse feita esta etapa, o gás carbônico presente poderia interferir nos resultados da análise. Foi transferido 100 mL do xarope do refrigerante para um béquer de 100,0mL com o auxílio de uma pipeta volumétrica. Em seguida, adicionou-se 5 gotas de fenolftaleína, titulou-se a solução até o aparecimento de uma leve coloração rósea permanente, anotou-se o volume de NaOH 0,1 mol/L. Para a titulação foi montado o aparato de forma que era possível realizar a titulação em constante agitação (DANTAS, 2017) (Figura 3).

Figura 3: Titulação das amostras de refrigerante.

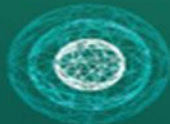


Fonte: Próprias autoras (2023).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a realizar este estudo foram selecionadas 4 marcas diferentes com validades diferentes de refrigerantes de sabores variados, sem levar em consideração a preferência dos consumidores pelas marcas de refrigerantes que foram analisadas. Foram adquiridos refrigerantes com data de validade distintas, sendo A (30/07/2023), A' (19/06/2023), B (27/07/2023), B' (07/06/2023), C (22/05/2023), C' (07/06/2023), D (12/05/2023) e D' (09/10/2023) (Tabela 1).

As análises das amostras A, B e D foram realizadas no mês 03/23 (validade



longa). Para a amostra C, a análise foi realizada no mês 02/23 (validade longa). As análises das amostras A', B', C' e D' foram realizadas no mês 06/23 (validade curta).

Tabela 1: Valores referentes a análise de teor de ácido cítrico em refrigerante de limão.

Amostra	g de ácido cítrico para 100 mL de amostra	Desvio Padrão	Data de fabricação
Marca A	0,138	0,002	03/03/2023
Marca A'	0,108	0,004	04/02/2023
Marca B	0,160	0,002	04/03/2023
Marca B'	0,136	0,004	01/02/2023
Marca C	0,112	0,003	02/01/2023
Marca C'	0,105	0,002	02/02/2023
Marca D	0,143	0,003	02/03/2023
Marca D'	0,130	0,001	05/03/2023

Legislação: teor mínimo de ácido cítrico (0,125g/100mL). A e A' Mesma marco, com lotes e datas de fabricação diferentes. B e B' Mesma marco, com lotes e datas de fabricação diferentes, C e C' Mesma marco, com lotes e datas de fabricação diferentes, D e D' Mesma marco, com lotes e datas de fabricação diferentes.

Conforme a Tabela 1, dentre as marcas analisadas, a que apresentou maior teor de ácido cítrico foi a amostra da marca B. Vale destacar, que foi realizada as análises em triplicata dos refrigerantes da mesma marca, com a obtenção do valor de 0,160 g/100mL, apresentando maior quantidade de ácido cítrico.

No intuito de comparar os resultados de diferentes validades de refrigerantes armazenados em garrafas pets, foram repetidas as análises, e foi perceptível visualizar que os valores tiveram variações quando comparados com os resultados das amostras da mesma marca, entretanto.

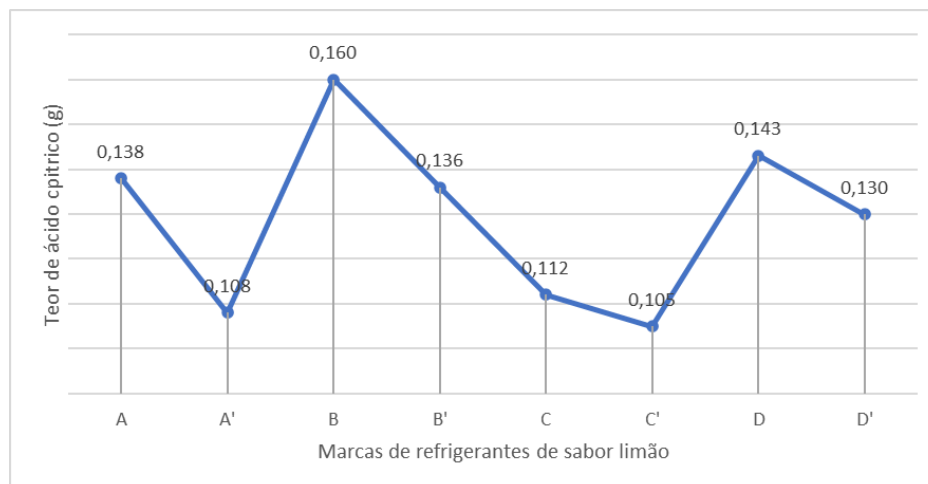
Conforme o estudo realizado por Dantes (2017), o autor quando realizou a determinação de acidez para diferentes marcas de refrigerantes e sabores, quando analisado também diferentes marcas refrigerante, obteve o valor de 0,205 g/100mL para marca de refrigerante de limão, aspecto que demonstrar um valor diferente dos obtidos neste estudo realizado com o mesmo proposito.

De acordo com a portaria número 544 de 16 de novembro de 1998, existem valores mínimos de acides que pode ser titulável em refrigerantes (BRASIL, 1998). Em refrigerantes do sabor limão é aceitável valore mínimo de 0,125g100/mL. Desta forma, todas as amostras do refrigerante estão em conformidade com a portaria, exceto as

amostras da marca A' (0,108 g/100mL), C (0,112 g/100mL) e C' (0,105g/100mL).

Na figura 4 é possível observar a comparação dos percentuais obtidos em cada amostra de refrigerante, indicando heterogeneidade das amostras de refrigerantes analisados por meio da titulação.

Figura 4: Comparação do percentual das amostras de refrigerante de limão.



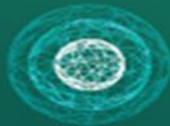
Fonte: Dados da pesquisa (2023).

No Figura 4 é possível também observar a comparação dos percentuais obtidos em cada amostra de refrigerante que foi repetida a análises com lotes diferentes das análises realizadas. Com destaque para a marca B e B' que tiveram uma variação considerável em ambas as análises realizadas, tendo respectivamente 0,160 e 0,136 g de ácido cítrico para 100 mL de refrigerante, ou seja, o teor variou conforme a validade se aproxima.

As diferenças que foram obtidas nos diferentes refrigerantes analisados neste estudo podem ter sido causadas pela quantidade de açúcar e aditivos presentes em cada amostra de refrigerante, além dos sabores variados que foram realizadas, considerado que cada um possui uma formulação distinta e estavam acondicionados em embalagem de tereftalato de polietileno (PET) (DANTAS, 2017).

5 CONCLUSÕES

Os resultados que tivemos se mostraram que os valores verificados são heterogêneos através da titulação, as informações descritas com base na literatura



deste projeto indicam a existência de risco à saúde das pessoas que consomem excessivamente refrigerante. No que diz respeito à acidez titulável dos refrigerantes de diferentes marcas e lotes com sabor de limão, importa referir que os valores obtidos da maioria das amostras estão em consonância com a portaria número 544 de 16 de novembro de 1998, exceto A', C e C'.

Com a realização deste estudo espera-se motivar a realização de outros estudos que possam realizar análises complementares em relação as que foram realizadas. Como exemplo a determinação de pH, sólidos solúveis e análises microbiológicas que poderiam agregar mais informações para a literatura existente a respeito desta temática.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Instrução Normativa nº 123, de 13 de maio de 2021. **Diário Oficial da República Federativa da União**, 20 de junho de 2013, ed.117, seção 1, p.12, 2021.

BRASIL, Portaria n.º 544, de 16 de Janeiro de 1998. **Aprova os Regulamentos Técnicos para Fixação dos Padrões de Identidade e Qualidade, para refresco, refrigerante, preparado ou concentrado líquido para refresco ou refrigerante, preparado sólido para refresco, xarope e chá pronto para o consumo**. D.O.U., Brasília 17 de novembro de 1998.

CORGOZINHO, Marta Lamounier Moura Vargas et al. Educação em diabetes e mudanças nos hábitos de vida. **Research, Society and Development**, 2020.

DANTAS, Marcus Vinícius Cordeiro. **Caracterização físico-química em diferentes tipos de refrigerantes**. Graduação em Química Industrial (Monografia), Universidade Estadual da Paraíba, 2017, 30 p. Campina Grande, 2017.

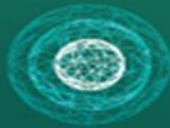
FERREIRA, Elisabete Zimmer et al. A influência da internet na saúde biopsicossocial do adolescente: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, 2020.

GEORGE, Hellen Kaiane et al. Avaliação do biopolímero de óleo de mamona, glicerol e ácido cítrico no processo de cicatrização de feridas. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**, v. 1, n. 19, 2021.

GONÇALVES, Jackeline Kerlice Mata et al. Estudo físico-químico de sucos de limão em pó comercializados em Belém do Pará. **Processos Químicos e Biotecnológicos Volume 4**, p. 7, 2020.

HOEHNE, Lucélia; MARMITT, Luana Gabriela. Métodos para a determinação de vitamina c em diferentes amostras. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 11, n. 4, 2019.

LAMOUNIER, Marina Leopoldina et al. Refrigerante de frutas vermelhas: Desenvolvimento, Teste Físico-químico, Microbiológico e Sensorial. **HOLOS**, v. 2, p. 1-24, 2019.



MENDES, Kátia Dantas Figueiredo et al. Informação nutricional complementar em bebidas açucaradas consumidas pelo público adolescente e infantil. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 9, n. 2, p. 68-78, 2021.

MORAES, Henrique Simão; MALFATTI, Carlos Ricardo Maneck. Desenvolvimento de Refrigerante com Adição de Extrato de *Baccharis dracunculifolia*: Análises Físico-Químicas e Antioxidantes. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e26311528160-e26311528160, 2022.

OLIVEIRA, Arnald Pinho et al. Produção de biofertilizante em biodigestor e análise química de nitrogênio e fósforo no produto. **Recital-Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG**, v. 4, n. 2, p. 10-26, 2022.

OLIVEIRA, Leticia Feitosa et al. Efeito de diferentes soluções ácidas na corrosão de Arcos Niti ou Aço. **Odonto**, v. 26, n. 52, p. 27-34, 2020.

PAIVA, Haroldo Neves; PAIVA, Victor Seabra; PAIVA, Paula Cristina Pelli. Binge drinking em adolescentes está associado ao consumo de bebida alcoólica por familiares e melhor amigo?. ID on line. **Revista de psicologia**, v. 17, n. 65, p. 178-189, 2023.

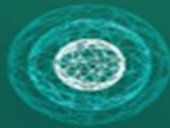
SEFFRIN, Maria Clara Rozo Terreiro et al. Reciclagem de gesso de demolição e influência da adição de retardadores de cura nas propriedades mecânicas. **Revista Tecnologia e Tendências**, v. 11, n. 1, p. 53-71, 2020.

SEVERIANO, Laryssa Caroline Torres; MIRANDA, Giulia Victorino; BRAGA, Marcela Sena. Impacto da pandemia de COVID-19 no consumo de substâncias psicoativas por estudantes do curso de medicina da faculdade ciências médicas de minas gerais (FCM-MG). **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**, v. 6, n. 2, p. 15-21, 2022.

SIEGEL, Matt. **A História Secreta dos Alimentos**. Leya, 2023.

SILVA, Laís Alves Santana; OLIVEIRA, Vinicius Cunha; MENDES, Fabrício Bruno. Principais aplicações dos resíduos da laranja e sua importância industrial. **Revista Artigos. Com**, v. 22, p. e5139-e5139, 2020.

SOUZA, Fernanda Maria et al. Análise química de cafés submetidos à processos de torração e adição de adulterantes. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 38831-38837, 2021.



TEOR DO PARACETAMOL 750 mg EM COMPRIMIDOS DE MEDICAMENTOS REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

Elaine Lima dos Santos¹⁵
Gustavo Gabriel Ribeiro Macedo¹⁶
Alline Emannuele Chaves Ribeiro¹⁷

RESUMO

O paracetamol foi sintetizado em 1878 por Harmon Northrop Morse, é um analgésico-antipirético pertencente à classe dos derivados do p-aminofenol, é muito utilizado para o alívio de dores leves e moderadas como dor de cabeça, dor de dente, entre outras. A qualidade, eficácia e segurança depende da estabilidade que pode ser facilmente interferida pelos fatores intrínsecos ou extrínsecos como temperatura, umidade, ar e prazo de validade. O objetivo deste estudo foi analisar o teor do princípio ativo do paracetamol 750mg em medicamentos de formas referência, genérico e similar. O método realizado por espectrofotometria no laboratório de química da faculdade metropolitana de Anápolis-GO. Os resultados demonstraram que o medicamento referência apresentou 95,1% de teor e se manteve dentro dos parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira IV Ed (95% a 105%), diferentemente dos medicamentos genérico e similar que apresentaram valores de teor 88,02% e 73,02%, respectivamente. o armazenamento dos medicamentos pode ser um fator decisivo na preservação dos parâmetros físico-químicos e assim levar ao consumidor a qualidade dos medicamentos. Concluiu-se que segundo os padrões de teor médio estabelecidos pela legislação brasileira, o medicamento referência pode ser considerado aprovado com 95,1%, enquanto os medicamentos similar e genérico seriam reprovados pois não se enquadram nos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

Palavras-chave: Controle de qualidade; Fármaco; analgésico; antipirético.

1 INTRODUÇÃO

A busca por soluções eficazes no alívio da dor tem conduzido a uma exploração constante de agentes farmacêuticos, e nesse cenário, o paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados. Desde sua síntese inaugural em 1878 na Alemanha por Harmon Northrop Morse até sua introdução clínica em 1897 por von Mering, este analgésico e antipirético, também conhecido como acetaminofeno, logo desconsiderou o paracetamol em favor da fenacetina, pois apresentava propriedades menos tóxicas desempenha um papel crucial na gestão global da dor e frequentemente usado em crianças e gestantes (BERTOLINI; 2006, SEBBEN;2010, IBRAHIM; SUBBIAH; 2023).

A dose terapêutica de paracetamol é de 0,5-1 g em adultos até 4 g/dia e de 4-6 horas em crianças utiliza uma média 10-15 mg/kg. E utilizado para sintomático da febre,

¹⁵ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

¹⁶ Graduado em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

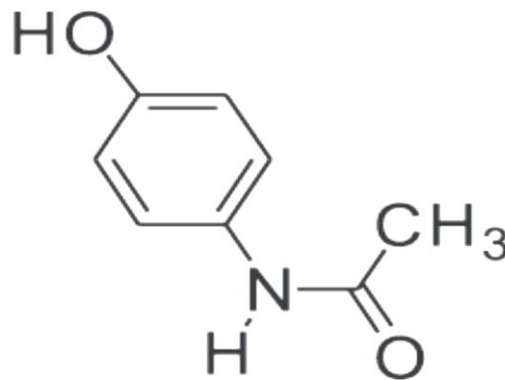
¹⁷ Doutora em Agronomia pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Mestre em Engenharia Agrícola pela Universidade Federal de Goiás (UEG). Bacharel em Química Industrial (UEG). Professora do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

lesões musculoesqueléticas leves dor, dor de cabeça, enxaqueca. A via de gerenciamento mais comum é a via oral na forma de comprimidos, comprimidos efervescentes e suspensão (SHEEN 2002).

No Brasil o Paracetamol (N-acetil – p-aminofenol), é um medicamento de fácil poder de compra, pois o fármaco não desenvolve efeitos ulcerativos e antiplaquetários (LOPES, MATHEUS, 2012; CAIRES, BARONI, PEREIRA; 2018).

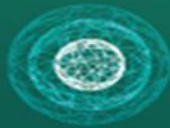
Paracetamol (Figura 1) é um analgésico-antipirético que se enquadra na classe do p-aminofenol, foi obtido por acetilação do p-aminofenol com ácido acético glacial e anidrido acético. Os resultados de laboratório estabelecido destinado a sucessor para o acetonilida, por se um medicamento que sua forma em pó branco, indolor e ligeiramente hidrossolúvel são semelhantes a acetanilida e fenacetina por sua base de metemoglobina, a hemoglobina se incapaz de transportar oxigênio. Acetanilida e fenacetina são metabolizadas pelo paracetamol. O paracetamol para pacientes alérgicos ao ácido acetilsalicílico e que também sofram de úlceras pépticas seu efeito analgésico e antipirético são de baixa toxicidade que a fenacetina (SILVA; 2015).

Figura 1. Estrutura do paracetamol.



Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº17 de 16 de abril de 2010, toda indústria farmacêutica deve ter um controle de qualidade competente, separando o órgão de produção envolvido na fabricação dos medicamentos. Boas práticas de fabricação (BPF), são ferramentas importante no controle de qualidade, facilitando com que o produto não seja comercializado sem antes estar nos padrões de qualidade exigidos (BRASIL, 2010).

Segundo a RDC Nº 753/2022, o medicamento de referência é um fármaco



inovador patentado na Anvisa e vendido no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram avaliadas cientificamente junto à Anvisa (BRASIL 2022).

Estudos de Rafael (2013), os medicamentos genéricos são identificados por tarja amarela, como o genérico não tem marca, se lê em sua embalagem "Medicamento Genérico" que conta na Lei nº 9.787, de 1999" e o princípio ativo do fármaco. O medicamento genérico por não ser um fármaco inovador tem menor preço que os demais, pois não precisa realizar pesquisas de desenvolvimento, embora sua característica propriedades físico-químicas são as exatamente iguais do medicamento de referência, com qual são associadas.

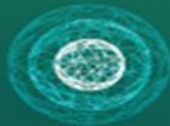
Segundo a RDC Nº 753/2022, os medicamentos similar são aqueles fármacos registrados na Anvisa, que contém a mesma forma farmacêutica, concentração, indicação terapêutica e princípio ativo que os medicamento referência, embora sua propriedade comerciais ou marca são distinta, além da forma do produto, embalagem e excipientes, mas com a mesma qualidade, eficácia e segurança comprovada.

A espectrofotometria é uma técnica amplamente reconhecida, que permite a quantificação precisa da concentração do princípio ativo. Os espectrofotômetros com frequência são ajustados para proporcionar uma leitura clara da absorbância e ou transmitância. Esse método oferece uma ampla aplicação de detecção e quantificação de (IFA), para cumprir com os parâmetros estabelecidos das análises diárias, com uma vantagem de baixo custo operacional e resultado eficazes (JUNIOR; 2017, IBRAHIM; SUBBIAH; 2023).

A justificativa do trabalho deve-se a importância do controle de qualidade dos medicamentos. A forma farmacêutica do comprimido é a que mais apresenta desvios na qualidade, justificando-se assim sua escolha como estudo, além do paracetamol ser um medicamento que está incluso na lista de medicamentos de excelente qualidade e fácil poder de compra, além de não necessita de receita médica para comprar nas redes farmacêuticas.

Nesse contexto, o objetivo do trabalho foi determinar o teor do paracetamol em medicamentos referência, genérico e similar em comprimido por espectrofotometria, e verificar se o princípio ativo de paracetamol 750 mg atendem aos requisitos preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

2 MATERIAL E MÉTODOS



2.1 AMOSTRAS

As amostras de comprimidos de paracetamol, na dosagem de 750 mg, foram adquiridas nas farmácias da cidade de Anápolis/GO e posteriormente encaminhadas ao laboratório da; Faculdade Metropolitana Anápolis – FAMA, ficando acondicionadas e armazenadas à temperatura ambiente até o momento de serem analisadas. As amostras adquiridas foram referentes a uma amostra do medicamento de referência R, amostra do medicamento genérico G, seguido da amostra medicamento similar S. O teor do paracetamol foi determinado pelo método de espectrofotometria UV-Vis, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2022).

2.2 DOSEAMENTO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

O teste de doseamento é utilizado para determinação da quantidade de princípio ativo que está presente no fármaco. Para a realização dos testes, os comprimidos das referidas amostras foram pesados e triturados, dissolvidos em solução. Os ensaios de doseamento para avaliar o teor do princípio ativo do medicamento foram realizados em quituplicata e de acordo com as metodologias preconizadas na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, onde a leitura de absorvância das soluções foram realizadas em espectrofotômetro UV, em 257 nm. Segundo a metodologia utilizada, as amostras analisadas deverão ter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada de Paracetamol (BRASIL, 2022).

O preparo das amostras encontra-se na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, na parte de Insumos farmacêuticos e especialidades. Amostras foram preparadas da seguinte maneira:

Pesados e pulverizados 20 comprimidos de cada amostra. Transferiu-se a quantidade do pó equivalente a 150 mg (ou 0,15 g) de paracetamol para balão volumétrico de 200 mL. Adicionado 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, 100 mL de água, agitado mecanicamente por 15 minutos e completado o volume com água. Homogeneizado e filtrado em papel filtro. Diluído 10 mL do filtrado para 100 mL com água. Transferiu-se 10 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionando 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completado o volume com água. Obtendo - se a concentração final de 0,0075 mg/ml.



O preparo da solução padrão (referência) foi feito na mesma concentração e na mesma proporção de reagentes que a amostra. Medindo as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm e foi utilizado o hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero (BRASIL, 2022).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As normas de qualidade geram vários problemas para as indústrias, os fármacos devem sempre atender todos os parâmetros de qualidade, assim deve-se ficar atento as perdas, até invalidação da licença de ação e do registro do produto, assim causando vários transtornos aos pacientes, comprometendo a saúde do cliente (VAZ et al., 2011).

Para verificar a diferença os medicamentos de referência genérico e similares quanto teor conforme especificado pela ANVISA foi feito o teste de doseamento do princípio ativo paracetamol 750mg em quintuplicata. Essa semelhança é importante, pois o medicamento genérico e similar precisa conter a mesma quantidade de princípio ativo presente na referência em comparação com o medicamento genéricos e similar (BRASIL, 2019).

Inicialmente os medicamentos de paracetamol 750mg foram separados em referência, genérico e similar respeitando todos os parâmetros descritos no trabalho e na Farmacopeia Brasileira 6ª edição. A (Tabela 1) apresenta os resultados de teor do ativo em (mg) e (%).

Tabela 1: Teor de paracetamol realizado nos medicamentos referência (R), genérico (G) e similar (S).

Repetição	Referência (R)		Genérico (G)		Similar (S)	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
1	704	93,90	640	83,30	540	72,00
2	706	94,10	660	88,00	556	74,70
3	714	95,20	670	89,30	546	72,80
4	720	96,00	680	90,70	547	72,90
5	722	96,30	651	86,80	545	72,70
Média	713	95,10	660,2	88,02	547,6	73,02

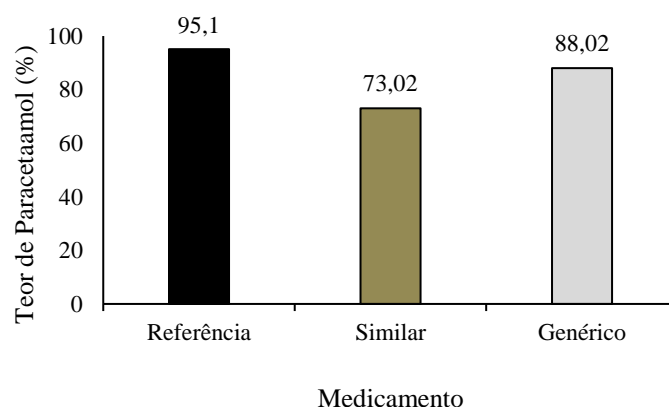
As pesquisas de teor são muito importantes, segundo Peixoto (2005) através de identificações, a concentração de princípio ativo estabelecido na fórmula são indicadas pelas fórmulas farmacêuticas. Ao manejar o fármaco com concentração dos princípios ativos mais elevada, que a concentração da fórmula, é capaz de afetar diretamente os pacientes com risco de intoxicação. Embora se o fármaco estiver com o teor abaixo de princípio ativo da concentração estabelecida na fórmula pode ter falhas terapêuticas, dessa forma, o medicamento utilizado em situações clínicas não terá efeito.

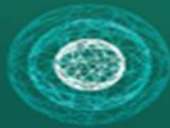
A quantidade de princípio ativo presente na formulação do paracetamol 750 mg é determinada através do doseamento dos fármacos. Este ensaio é de suma importância, uma vez que avalia a quantidade de fármaco a ser administrada no organismo (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2006). Os resultados obtidos para estes ensaios estão descritos nas Figura 2 a seguir que estão expressos em porcentagem (%).

Segundo Gimenes; Schäfer; Ferrarez (2021), analisando os dados obtidos nas análises dos medicamentos, pôde-se observar que o teor mínimo de paracetamol encontrado foi de 98,25% e máximo de 104,48%. Os teores encontrados nestes medicamentos demonstram que a quantidade de princípio ativo está de acordo com os dados declarados no rótulo pelo fabricante. Enquanto os dados analisados pela (Tabela 1) observa-se que o teor mínimo de paracetamol e de 72% e o máximo de 96,3%, esses resultados devem estar de acordo com os dados da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, que o teor de paracetamol em comprimidos esteja entre 95 a 105%.

Observasse o teor médios dos medicamentos referência, genérico e similar (Figura 2). Os resultados analisados foram de R: 95,01% e G: 88,02% S: 72,02%.

Figura 2: Teor em porcentagem (%) de paracetamol 750mg.





Nota: Farmacopeia Brasileira 6ª Edição: **Teor 95% a 105%** (BRASIL, 2019).

Segundo estudos feitos por Araújo (2014), ao realizar testes com seis comprimidos de paracetamol 750mg, segundo os critérios descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, o teor dos medicamentos de paracetamol avaliados foram: referência = 100,28%; genéricos 1 e 2 G1 = 101,18%; G2 = 97,13%; e similar = 100,03%. Segundo os testes, os fármacos, genérico 1 e 2 e o similar foram identificados com resultados positivo de acordo com a Farmacopeia brasileira IV Ed exige. O teor dos medicamentos analisados pela (Figura 2) foram, referência = 95,01%; genérico = 88,02%; similar = 72,08%, observasse que os medicamentos genéricos e similar, foram identificados como reprovados, pois os resultados estão fora do que a ANVISA exige de 95% a 105%. Os resultados avaliados devem estabelecer uma qualidade para os medicamentos, assim liberando o fármaco para ser comercializado em condições que garanta a segurança do cliente, eficácia terapêutica e qualidade do medicamento, durante seu tempo de validade.

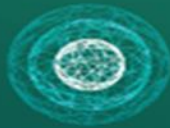
Algo que pode ter influenciado nos resultados analisados pelo genérico e o similar podem estar na pesagem, variação da balança analítica, o ajuste de menisco do balão volumétrico influencia muito no resultado final, pois uma gota abaixo ou acima do mesmo influencia muito, a agitação mecânica pode não ter sido o suficiente, entre outros fatores que são investigados.

A estabilidade de produtos farmacêuticos necessita de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz, e de fatores do próprio produto, como propriedades físico-químicas do insumo farmacêutico ativo e dos excipientes, forma farmacêutica, processo de fabricação, tipo e propriedade dos materiais de embalagem (Anvisa, 2019).

4 CONCLUSÕES

Segundo os padrões de teor médio estabelecidos pela legislação brasileira, o medicamento referência pode ser considerado aprovado com 95,1%, enquanto os medicamentos similar e genérico seriam reprovados pois não se enquadram nos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

Outras avaliações precisariam ser feitas em medicamentos adquiridos em diversas farmácias ou diretamente com os laboratórios a fim de confirmar o doseamento



do ativo paracetamol, uma vez que, fatores com temperatura e umidade de armazenamento podem interferir diretamente nos teores de medicamentos, e pode ser uma possível explicação para a reprovação do similar e do genérico avaliados.

REFERÊNCIAS

AMORIM, R. A.; PEREIRA, T. A. **Equivalência farmacêutica do paracetamol em comprimidos referência e genérico**. 2019. 19 p. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Universidade de Minas Gerais, Uberaba, 2019.

ARAÚJO, A. de S. et al. Avaliação comparativa de diferentes medicamentos genéricos e similar a base de paracetamol 750 mg comercialmente disponíveis em pernambuco. **Epitaya E-books**, v. 1, n. 42, p. 09-20, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 609, de 09 de Março de 2022. Atualiza a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, de que trata a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 09 de Março de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 753, de 28 de Setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 28 de setembro de 2022.

BRASIL. 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. **Diário Oficial da União**. Brasília DF, 10 de fevereiro de 1999.

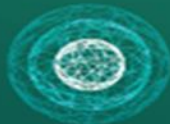
CAIRES, C. R. S.; BARONI, C. C.; PEREIRA, L. L. V. Intoxicação medicamentosa com foco nos efeitos do paracetamol. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1, 2018.

DE CASTRO, P. L. P. **Farmacocinética do paracetamol**. 2014. 97 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde de Porto, Porto, 2014.

GIMENES, S; SCHÄFER, V. A.; FERRAREZ, A. D. M. **Determinação do teor de paracetamol em medicamentos genéricos e referência pela técnica de espectrofotometria uv-vis**. 2021. 8 p. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química Industrial) – Universidade Paranaense do Paraná, Toledo, 2021.

IBRAHIM, T. et al. Unlocking the Optimal Analgesic Potential: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Intravenous, Oral, and Rectal Paracetamol in Equivalent Doses. **Cureus**, v. 15, n. 7, 2023.

JUNIOR, E. J. A. G. et al. Validação de método analítico para a quantificação de paracetamol em solução oral por espectrofotometria no UV. **Rev Virtual Quim**, v. 9, n.



4, p. 1747-59, 2017.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Rev. Bras. Farm**, v. 93, n. 4, p. 411-14, 2012.

NISHIJIMA, M. Os preços dos medicamentos de referência após a entrada dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro. **Revista Brasileira de Economia**, v. 62, p. 189-206, 2008.

MATHUCHENKO, M. **Design via software CAD e impressão 3D de cubetas para espectroscopia UV/VIS**. 2018. 53 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa, 2018.

RAFAEL, K. ; FARIA, M. G. I. Controle de qualidade dos comprimidos de captopril: Uma breve revisão literária. **Uningá Review**, v. 16, n. 2, 2013.

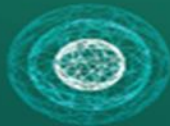
SILVA, G. A. et al. Determinação do teor de paracetamol em medicamentos genéricos pela técnica de espectrofotometria uv. **Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica. Ceres**, v. 4, n. 2, 2015.

SEBBEN, V.; LUGOCH, R.; SCHLINKER, C.; ARBO M.; VIANNA, R. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica do paracetamol. **Revista Brasileira Patol. Med. Lab**, Rio de Janeiro, v.46, n.2, p.143 -148, 2010.

SHEEN, C. L. et al. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. **Qjm**, v. 95, n. 9, p. 609-619, 2002.

PEIXOTO, Maíra Moreira et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S ; MENDEZ, A. L. et al. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, Erechim v. 19, n. 1/2, p. 17-23, 2013.



TEOR DE NIMESULIDA 100 mg COMPRIMIDO EM MEDICAMENTOS GENÉRICO, SIMILAR E REFERÊNCIA EM DIFERENTES PRAZOS DE VALIDADE

Pedro Lucas de Moraes Vieira¹⁸

Rafael Choze¹⁹

RESUMO

Nimesulida fármaco cuja fórmula química é $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, nomeada como 4-nitro-2-fenoximetanossulfanilida, possui ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica, podendo agir de formas diferentes para trazer o alívio a paciente. É um anti-inflamatório AINE pouco agressivo ao corpo, quando administrado da forma e na dosagem correta, mostrando ser mais eficiente que diversos outros medicamentos da mesma classe. O método mais utilizado para determinar o teor do fármaco nimesulida é a titulação a qual será utilizada para análise neste trabalho. Análises estas que foram realizadas com triplicatas, com o objetivo de obter uma melhor precisão nos resultados, dos medicamentos referência, genérico e similar. Medicamentos estes que após suas análises individuais, foi identificado que a maioria se encontra reprovada. No entanto quando realizada média observa-se que todos se apresentam abaixo do preconizado na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição. Obtendo as seguintes médias respectivamente para referência, similar e genérico: 93%, 81% e 85%. Não podendo ser identificado o motivo de forma conclusiva para a alteração do teor, mas nota-se que é inversamente proporcional as datas de validade dos medicamentos.

Palavras-chave: Anti-inflamatório. Formas farmacêuticas. Titulação. 4-nitro-2-fenoximetanossulfanilida.

1 INTRODUÇÃO

O fármaco nimesulida possui em sua cadeia carbônica o grupo funcional da sulfonamida (4-nitro-2-fenoximetanossulfanilida) que age preferencialmente na inibição da COX 2 que faz parte da cadeia de ácido araquidônico tendo como uma de suas funcionalidades responder as inflamações que ocorrem no corpo humano. Alguns medicamentos inibem a COX 1, portanto são mais agressivos ao estômago, porque ela é responsável por reagir as inflamações e estimula a produção do muco protetor do estômago, por isso, ao inibi-la a produção de muco diminui, assim a parede estomacal sofre com o suco gástrico, ocasionando a dor de estômago (KUMMER et al., 2002).

Há três formas de verificar se o teor do princípio ativo presente no medicamento está dentro dos parâmetros previstos: titulação, espectrofotometria de absorção no ultravioleta, cromatografia a líquido de alta eficiência. A espectrofotometria consiste em medir a absorbância da amostra com 0,00015% (p/v), utilizando 392nm, com hidróxido de sódio 0,1M para ajuste de zero no equipamento. A funcionalidade de avaliação

¹⁸ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

¹⁹ Doutor em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Mestre em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Professor do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.



espectral permite julgamentos únicos de aprovação / reprovação para controle de qualidade.

Para a cromatografia a líquido de alta eficiência, é necessário o uso de um cromatógrafo com um detector ultravioleta de 220nm com uma coluna de 150 mm de comprimento 3,9 mm de diâmetro interno, mantida a temperatura ambiente (ANVISA, 2022).

Para a Titulação é preciso somente bureta, pipeta graduada Pêra e um Erlenmeyer como aparelhagem. Visto que para realizar a análise de teor com o método de titulação é bem mais barata que as demais, afinal não há necessidade de um aparelho de elevado custo de compra, que caso de que o colaborador danifique o equipamento acarretando uma manutenção de custo igualmente elevado (SOARES, 2013).

Por este motivo as indústrias optam pelo método de melhor custo-benefício, pois a manutenção é mais barata e não haveria necessidade de a empresa oferecer treinamento para manusear um equipamento mais sofisticado. Portanto as análises realizadas no decorrer deste trabalho serão visadas esse cenário mais recorrente nas indústrias farmacêuticas. Vale ressaltar que o método de titulação não é de forma alguma um método obsoleto, e ineficaz. Se feito corretamente pode identificar o teor do fármaco analisado com precisão.

O objetivo do presente estudo foi analisar o teor do comprimido de Nimesulida 100 mg de medicamentos referência, genérico e similar em diferentes prazos de validade a fim de contribuir para a segurança e eficácia terapêutica e verificar se os medicamentos analisados estão de acordo com o que é preconizado pela legislação brasileira vigente (Farmacopeia Brasileira 6ª edição).

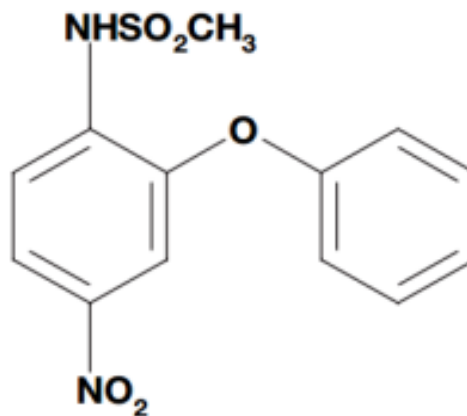
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 NIMESULIDA

A nimesulida foi criada em 1975 pelo Dr. George Moore e seus colaboradores na indústria farmacêutica Riker e com desenvolvimento da nimesulida houve a descoberta da ciclo-oxigenase e o entendimento da importância das prostaglandinas na inflamação da dor. Desta forma foi possível sanar algumas dúvidas acerca das doenças inflamatórias (GARRIDO, 2013). A nimesulida, ou 4-nitro-2-fenoximetanossulfanilida

(Figura 1), é um AINE COX2 seletivo derivado da sulfonamida (CARVALHO, 2010). Consiste em um anel fenil e um nitrofenil que são ligados por um átomo de oxigênio formando um ângulo de 74,69° na estrutura cristalina (FABIOLA; PATTABHI; NAGARAJAN, 1998).

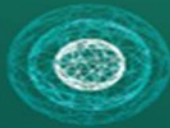
Figura 1. Fórmula estrutural da nimesulida



O fármaco nimesulida é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), umas das classes de medicamentos mais prescritos em todo o mundo para tratamento de dores e inflamações. (CARVALHO, 2010). Por possuir um radical sulfonamida no lugar do radical carboxila, apresenta características anti-inflamatórias, anaçgésicas e antipiréticas (LENZ, 2009).

O mecanismo de ação da nimesulida tem a função de inibir a enzima ciclo-oxigenase, decorrente da interação do grupo sulfonamida da molécula com um resíduo de arginina em uma cavidade hidrofílica da enzima. Outras ações da nimesulida não relacionadas ao tratamento da inflamação incluem a redução dos sintomas da rinite alérgica quando administrada sozinha ou em associação com cetirizina; efeitos supressores em algumas células cancerígenas; inibição da proliferação celular no câncer de pulmão; efeitos protetores contra câncer de cólon, vesícula, mama, língua e fígado; efeito antimutagênico em células cancerígenas no pâncreas; bloqueio da liberação de superóxido pelos leucócitos; inibição da fosfodiesterase tipo IV, prevenção da liberação de TNF- α ; aumento dos níveis de glutathiona na mucosa gástrica; e inibição do fator de ativação de plaquetas (PAF) (SULEYMAN et al, 2008)

A nimesulida é encontrada no mercado em diversas formas farmacêuticas, incluindo cápsulas, supositórios, suspensões, granulados, gotas e comprimidos.



Formulações de referência, genéricos e similares são produzidos por diferentes laboratórios. Atualmente 13 estão registrados na ANVISA 11 medicamentos genéricos na forma farmacêutica comprimidos de liberação imediata contendo nimesulida (RAINSFORD, 2006; CARVALHO, 2010; BRASIL, 2013)

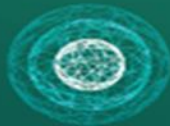
A nimesulida é amplamente utilizada no Brasil, o que torna relevante avaliar a sua qualidade em diversas formulações, visando garantir a eficácia e segurança. A avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação para comercialização do medicamento em condições e garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade. (PEIXOTO et al,2005)

O ensaio de doseamento das amostras de nimesulida deve ser conduzido de acordo com o método A(titulação) descrito na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, volume 2 (2020), a dosagem e teor do medicamento em questão, segue a recomendação de 50 a 100 mg no dia, ao dia, entretanto caso seja necessário um alívio imediato pode ser administrada via oral até 200 mg duas vezes ao dia, porém com a ressalva de que isto permaneça pelo menor tempo possível, pois o excesso deste medicamento pode causar consequências negativas (GARRIDO, 2013).

2.2 REFERÊNCIA, SIMILAR E GENÉRICO

Segundo a lei do medicamento genérico nº9.787/99 estabelece que o nome do medicamento genérico ou nome do princípio ativo não deverá ser inferior a 50% do nome da marca ou nome fantasia. Ainda pautado por essa lei há a definição dos 3(três) medicamentos existentes, sendo eles o referência (produto inovador registrado no órgão federal responsável com a segurança, eficácia e qualidade comprovados), o similar (aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos) e por fim o genérico (medicamento similar a um produto de referência, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade) (BRASIL, 1999).

Desde o ano de 2003 é preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária



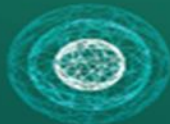
(ANVISA) pela RDC nº134/2003 que as empresas apresentem testes, e estudos que comprovem a eficiência terapêutica dos medicamentos similares. A RDC nº 58/2014 informa que todos os medicamentos similares equivalentes devem pertencer a uma lista disponibilizada no site da ANVISA a fim de informar quais medicamentos são de fato similares equivalentes.

2.3 CONTROLE DE QUALIDADE

A realização do controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é de extrema importância para que a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos seus produtos sejam asseguradas junto à população que irá consumir estes medicamentos. O conceito de controle de qualidade é definido como o conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar e assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, sempre através de algum tipo de análise e medicação. Este termo diz respeito ao processo de constantemente se tentar fabricar um medicamento perfeito de acordo com um conjunto de normas cuja implementação sugere a obrigação de um empenho organizado de todos os funcionários, a fim de evitar ou eliminar erros em cada uma das fases da produção. (ROCHA, 2014).

Ao adquirir um medicamento, o consumidor espera que ele seja eficaz e que suas reações adversas estejam dentro do esperado com base em suas especificações determinadas por meios laboratoriais. Todos os medicamentos devem ter sua ação farmacológica preservada e toxicidade da formulação com níveis satisfatórios aceitáveis, por meio de testes antes de ser comercializados (KNAPPMANN; MELO, 2010).

O processo de fabricação na indústria farmacêutica utiliza produtos diversos, vários funcionários e máquinas complexas, na maioria das vezes associadas a cadeias automatizadas. Podem compreender diversas etapas que são executadas em laboratórios distintos. Compreendem os laboratórios microbiológico, físico-químico, materiais de embalagem, controle em processo e laboratório de análises que demandam: locais adequados, pessoal qualificado e recursos materiais. E, para garantir a qualidade e segurança de seus produtos, a indústria farmacêutica deve ter implantada uma política de Gestão da Qualidade Farmacêutica, na qual o controle de qualidade de seus produtos, desde os insumos e matérias-primas utilizadas até os produtos



finalizados devem ser avaliados. (ROCHA,2014)

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº17, de 16 de abril de 2010, visa garantir requisitos básicos para a produção de fármacos, em conjunto com as BPF e as características físico-químicas e biológicas são testadas conforme tal resolução visando segurança na utilização do medicamento após sua fabricação (PATRONO,2019).

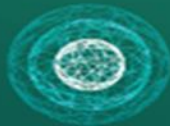
2.4 TITULAÇÃO

A volumetria tem sido usada para a realização de análises quantitativas há mais de 200 anos. Sendo tradicionalmente considerada como um método primário de análise, é muito utilizada para validar outros métodos secundários (TERRA, ROSSI, 2005)

Titulação é o processo de adição de quantidades discretas de um dos reagentes, geralmente com o auxílio de uma bureta, no meio reacional para quantificar alguma propriedade. Quando se pretende encontrar uma concentração, a titulação é um procedimento analítico e, geralmente, são feitas medidas de volume, caracterizando as titulações volumétricas; mas, em alguns casos, pode-se monitorar a variação gradual de uma outra grandeza, como a massa, caso das titulações gravimétricas, ou a absorção da luz, como nas titulações espectrofotométricas. (TERRA, ROSSI, 2005).

Um processo de titulação trata-se de um meio químico para a determinação da concentração de uma substância por meio da utilização de um ácido e uma base contendo um indicador de pH definindo a neutralização da substância através desta prática, portanto quando uma substância de concentração desconhecida é um ácido usamos uma base de concentração conhecida para determinar a concentração do ácido ou vice-versa. (DA SILVA, 2017).

Os métodos volumétricos são um grupo de procedimentos quantitativos baseados na determinação da concentração de um constituinte de uma amostra a partir de uma reação, em solução, deste com um reagente de concentração conhecida, acompanhada pela medida de quantidades discretas de solução adicionada. Genericamente, trata-se de determinar a concentração de uma espécie de interesse em uma amostra a partir do volume (ou massa) de uma solução com concentração exatamente conhecida (solução padrão) necessária para reagir quantitativamente com esta amostra em solução (solução problema) (TERRA, ROSSI, 2005)



3 METODOLOGIA

3.1 AMOSTRAGEM

Foram analisadas três amostras (referência, genérico e similar) de Nimesulida 100 mg comprimidos de laboratórios distintos com lotes e datas de fabricação e validade diferentes, sendo cada amostra representando o medicamento Referência, Genérico e Similar. Estes foram adquiridos em diferentes drogarias da cidade de Anápolis-Goiás e por questões éticas, os nomes dos fabricantes não foram informados. Essas análises foram realizadas em triplicata.

3.2 MÉTODOS

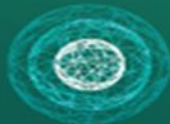
Foi pesado, com exatidão, cerca de 0,24 g da amostra, dissolvidos em 30 mL de acetona previamente neutralizada e adicionados 20 mL de água. Foi titulado com hidróxido de sódio 0,1 M SV e determinado o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 30,831 mg de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ (Farmacopeia, 2020).

Após a pesagem dos 0,24g, das respectivas amostras, foram transferidos para o Erlenmeyer, onde foi diluído em 30mL de acetona. A fim de ser titulado com o hidróxido de sódio previamente adicionado em uma bureta.

Iniciou a titulação, adicionando a solução de hidróxido de sódio 0,1M, gotejando-a lentamente com o auxílio da bureta, até a mudança de cor indicada pelo indicador fenoltaleína persistisse por 30 segundos. Registraram-se o volume de solução de hidróxido consumido durante a titulação. Estas etapas foram repetidas para todos os medicamentos analisados, a referência, o genérico e o similar.

3.3 CÁLCULOS

A partir do volume de solução de hidróxido de sódio consumido durante a titulação, foi possível calcular o teor de nimesulida presente no comprimido da amostra, utilizando dados da concentração da solução de hidróxido de sódio e a relação estequiométrica entre a nimesulida e o hidróxido de sódio.



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2020), os medicamentos devem conter no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% da quantidade do princípio ativo. Foram realizadas triplicata para cada medicamento escolhido, sendo as amostras representadas pelas letras R, G e S são respectivamente o medicamento referência, genérico e similar. Fármacos de diferentes laboratórios, com lotes, validades e datas de fabricação diferentes também, foram analisados com o intuito de obter dados referentes ao teor do princípio ativo presente no medicamento analisado.

Portanto, o limite de teor de ativo presente na formulação não respeita o mesmo limite preconizado de 95,0% a 105,0%, exceto, a amostra R com a validade de abr/25 que ficou dentro da especificação (Figura 2).

Tabela 1. Teor de nimesulida (mg) em medicamentos referência (R), genérico (G) e similar (S) com diferentes prazos de validade.

Amostras	Data de validade	Análise	Teor médio (%)	Desvio Padrão	CV%
R	mar/24	R1	94	1,6329	1,73%
	abr/25	R2	97	0,816	0,84%
	jul/23	R3	89	0,57735	0,006 %
G	abr/24	G1	86	2,0547	2,39%
	mar/25	G2	90	1,6994	1,89%
	ago/23	G3	80	0,816	1,02%
S	abr/24	S1	82	0,4711	0,57%
	abr/25	S2	85	1,2469	1,47%
	ago/23	S3	77	0,577	0,75%

Limites da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2020): 95% a 105%.

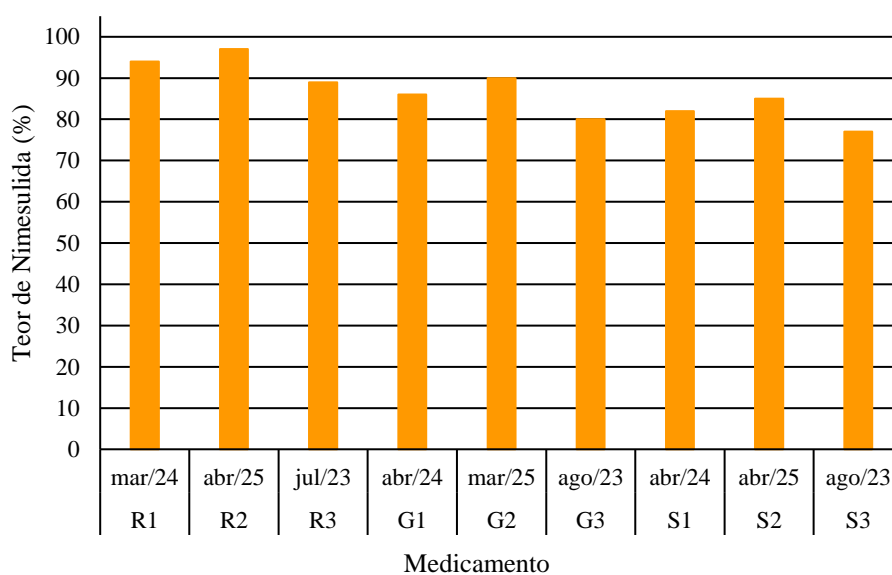
O limite do desvio padrão relativo para comprimidos não é definido pela Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2020), porém, o desvio padrão é um parâmetro utilizado em estatística e relacionado a probabilidades. Conceitualmente, trata-se de uma medida do nível de dispersão, que indica a uniformidade de um conjunto de dados.

Na prática, quanto maior for o desvio padrão, mais longe o conjunto de dados fica na média. Nesse caso, podemos afirmar que quanto menor o desvio padrão maior a eficácia do medicamento.

O coeficiente de variação (CV%) auxilia na análise de dispersão, é utilizado quando temos o valor médio e duas ou mais séries de valores apresentam unidades de medidas diferentes. De acordo com a Resolução RE 899 da ANVISA não pode ser superior a 5%.

A Figura 2 dispõe dos valores médios obtidos por meio da realização de uma triplicata de uma titulação volumétrica. Ao observar os dados expostos pode-se concluir que a variação entre a maior média de ter descoberta (97mg) e menor média descoberta (77 mg) é de 20mg. Sendo constatado uma presença de 20% menos ativo do que o prescrito.

Figura 2. Teor de nimesulida (%) em medicamentos referência (R), genérico (G) e similar (S) com diferentes prazos de validade.



Limites da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2020): 95% a 105%.

Visto que a única amostra que se encontra aprovada foi o medicamento referência, com a data de validade mais distante é notório que as análises realizadas com as datas de validade mais próximas ao vencimento, obtiveram uma presença menor do princípio ativo, como pode ser observado nas amostras S3, S1 e G3 os menores, ambos com vencimento em ago/23.

Dentre os medicamentos analisados, é possível salientar que o similar obteve



uma média de teor inferior aos demais, sendo assim, não é possível garantir 100% de efetividade. Não obstante o genérico analisado também ficou abaixo do limite preconizado, tendo assim sua eficácia reduzida (Tabela 2).

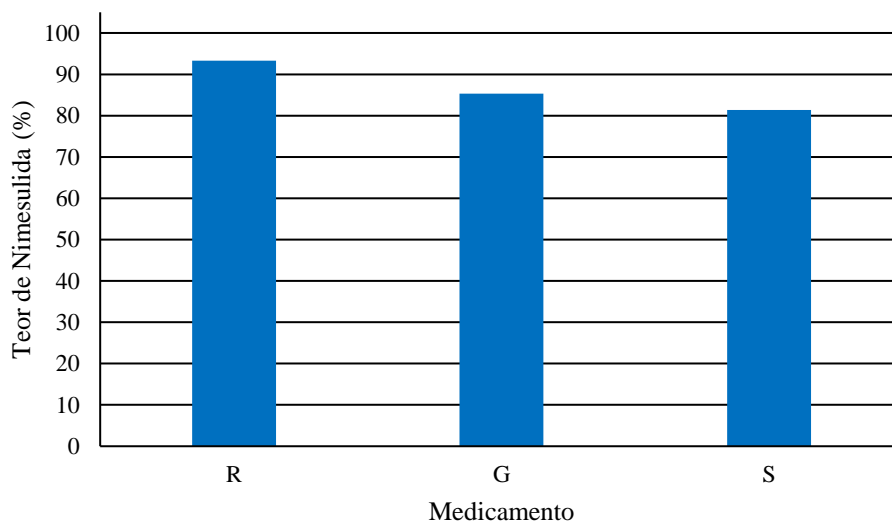
Tabela 2. Teor médio de nimesulida (mg) em medicamentos referência (R), genérico (G) e similar (S).

AMOSTRA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	CV (%)
R	93,33	0,55	0,0059
G	85,33	5,03	0,0589
S	81,33	4,04	0,0496

Limites da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2020): 95% a 105%.

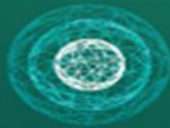
Na Figura 3 pode- verificar que os resultados das amostras R, G e S, separando somente por medicamento referência (R), genérico (G) e similar (S). Por meio da tabela acima é visível a disparidade entre os fármacos analisados, sendo o medicamento tido como similar o que mais se distanciou do que é preconizado pela Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2020).

Figura 3. Teor médio de nimesulida (mg) em medicamentos referência (R), genérico (G) e similar (S).



Limites da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2020): 95% a 105%.

Um resultado semelhante foi obtido no trabalho efetuado por Elisa Gomes LANNA, sobre dipirona sódica, em 2013, ela obteve resultados semelhantes mostrando



que o problema apresentado não é algo exclusivo do medicamento Nimesulida Comp 100mg, mas algo que abrange uma infinidade de fármacos, nesse caso, que não necessitam de receita para seu comércio.

A diferença de teor entre os medicamentos referência, genérico e similar já era esperada, entretanto os resultados obtidos durante as análises experimentais superaram as expectativas, demonstrando a diferença de até 14mg a menos do que a última da Farmacopeia Brasileira preconiza.

Diante disso, pode se dizer que a proximidade com a data de validade codificada na embalagem dos medicamentos, é de suma importância, pois, nota-se que é inversamente proporcional a quantidade de princípio ativo presente no comprimido.

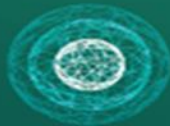
Conforme Figura 3, os teores médios das amostras de Nimesulida determinados no ensaio de doseamento para todos os comprimidos analisados encontra-se abaixo do limite inferior determinado pela literatura. Esse desvio da qualidade dos produtos pode estar relacionado ao processo de pesagem inexata do princípio ativo, ao uso de balanças descalibradas, à atuação de manipuladores não treinados ou a perda de fármaco durante o processo de compressão.

5 CONCLUSÕES

O teor abaixo do mínimo especificado na Farmacopeia Brasileira a Amostra R é a que mais se aproxima do teor desejado (95,0 mg%), porém nenhuma média das amostras se encontram de acordo com a especificação de teor do produto.

Portanto, após os resultados demonstrados ao decorrer deste trabalho é visível que o controle de qualidade perante a fabricação do produto Nimesulida comprimido 100mg, deva ser mais rigoroso, a fim de atender a legislação, afinal um medicamento com o teor fora do especificado, pode tanto não ter a eficácia desejada quanto causar danos à saúde do paciente se estiver acima do máximo permitido.

Visto que os resultados dependiam proporcionalmente de suas datas de validade, e conforme foi apresentado no decorrer deste trabalho, faz-se necessário um estudo mais aprofundado sobre métodos de conservação dos medicamentos, tanto nas drogarias quanto nas indústrias farmacêuticas e até mesmo no transporte. Visando descobrir se algum desses fatores, umidade, incidência de luz solar, calor, e até mesmo alguma força mecânicas podem influenciar na diminuição do princípio ativo presente nos comprimidos.

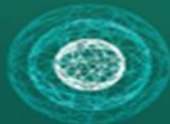


As análises disponíveis nesse trabalho apresentaram teores inferiores aos 5% de variação preconizado pela Farmacopeia Brasileira, é de suma importância um estudo mais acentuado sobre os efeitos adversos que um medicamento com princípio ativo inferior, pode acarretar, em indivíduos com ou sem comorbidades, com o intuito de determinar a segurança do medicamento que está sendo comercializado.

É essencial que os trabalhos futuros sejam conduzidos de forma rigorosa, com metodologias adequadas e amostragens representativas, a fim de garantir resultados confiáveis e relevantes. Além disso, a colaboração entre pesquisadores, profissionais da saúde, indústria farmacêutica e agências regulatórias é fundamental para promover a troca de conhecimentos e a aplicação prática dos resultados obtidos em prol de medicamentos comercializados com a eficácia e segurança garantidos pela legislação.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019. Atualiza a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 09 de Março de 2022.
- CARVALHO, W. A. Anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: **SILVA, Penildo. Farmacologia**, v. 8, p. 439-466, 2012.
- DA SILVA, L. M.; DA SILVA, L. G.; BRAZ, M. Diluição, titulação de soluções. 2017. 9 f. Relatório (Disciplina de Química Experimental do Curso de Engenharia Física) – Universidade Estadual De Mato Grosso Do Sul, Dourados, 2017.
- FABIOLA, G. F.; PATTABHI, V.; NAGARAJAN, K. Structural basis for selective inhibition of COX-2 by nimesulide, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 12, 1998.
- GARRIDO, R. M. **Extração e Quantificação de Nimesulida em Fármacos**. 2013. f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) – Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, Assis, 2013.
- GIORDANI, M. A.; MELO, E. B. Avaliação da equivalência farmacêutica de medicamentos comercializados como similares e genéricos. **UNICENTRO, XIX EAIC, Paraná**, 2010.
- KNAPPMANN, A. L.; MELO, E. B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Ciência e Saúde Coletiva**, Paraná, v. 15, n. suppl 3, p. 3467-3476, 2010.
- KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.



52, p. 498-512, 2002.

LENZ, Q. F. **Determinação da Atividade Anti- Inflamatória e Antioxidante de Formulações Semissólidas Contendo Nanocápsulas de Nimesulida.** 2009. 93 f. Dissertação (Mestrado em Nanociências) – Centro Universitário Franciscano, Santa Maria. 2009.

PATRONO, C.A.R. **Disposição final de lotes de medicamentos reprovados pela ANVISA e por laboratórios de controle de qualidade de indústrias farmacêuticas e o impacto ambiental relacionado.** 2019. 60 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.

PEIXOTO, M. M. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p.2, 2005.

RAINSFORD, K. D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. **Inflammo Pharmacology**, v. 14, 2006.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Uningá Review**, v. 20, n. 2, 2014.

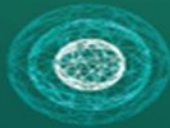
SANTOS, B. W. **Estudo da Qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de Nimesulida 100 mg e Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais.** 2014. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

SOARES, M. C. P. **Titulação ácido-base e formação de solução-tampão.** 2013.

SULEYMAN H, CARDICI E, ALBAVRAK A, HALICI Z. Nimesulida é um inibidor seletivo da COX-2, atípico anti-inflamatório não esteroide. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 278-83, 2008.

SULEYMAN H, CARDICI E, ALBAVRAK A, HALICI Z. Nimesulida é um inibidor seletivo da COX-2, atípico anti-inflamatório não esteroide. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 278-83, 2008.

TERRA, J.; ROSSI, A. V. Sobre o desenvolvimento da análise volumétrica e algumas aplicações atuais. **Química Nova**, v. 28, p. 166-171, 2005.



TEOR ALCOÓLICO DO ETANOL 70 °INPM LÍQUIDO DE DIFERENTES MARCAS COMERCIALIZADAS NA CIDADE DE ANÁPOLIS-GO

Francieli da Cunha Lacerda²⁰
Luana de Oliveira Santos²¹
Rafael Choze²²

RESUMO

Ao longo dos séculos, a raça humana exibiu um histórico de emergências sanitárias, epidemias que ficaram marcadas pela alta taxa de infecção e mortalidade. A mais recente, síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), mais conhecida como COVID-19. O álcool 70% têm a função de desnaturar proteínas, soluções alcoólicas contendo o percentual de álcool de 70% são bastante efetivas. O objetivo deste estudo é analisar a qualidade do álcool 70%. Deste modo, o objetivo do presente trabalho foi fazer o controle de qualidade em amostras de álcool 70 °INPM em estabelecimentos comerciais e empresas de Anápolis-GO. Trata-se de um estudo exploratório, realizado por alcoometria a partir da coleta de amostras de álcool 70% em sete estabelecimentos comerciais e empresas. Verificando o valor do teor alcoólico e comparando com o descrito no rótulo. Sendo assim, observou-se que quatro das amostras se enquadravam nos parâmetros estabelecidos, teor alcoólico dentro do ideal, e duas vencidas apontando inconformidades que afetam a qualidade e ação do produto. Portanto conclui-se que, apenas uma elaboração de leis não seja suficiente para garantir a qualidade e segurança do produto, se faz necessário uma fiscalização mais rigorosa e elaboração de leis mais qualificadas.

Palavras-chave: Antisséptico. Desinfecção. Etanol. Gay Lussac. Higiene. Controle de qualidade.

1 INTRODUÇÃO

A preocupação com o surgimento da pandemia do Coronavírus, fez com que o uso de álcool etílico 70% se aumenta consideravelmente em todo mundo, para lidar com esse problema, sendo utilizado como antisséptico, na forma líquida ou em gel, para prevenção desta infecção (COVID-19). Quando foi decretado o início da pandemia, em março de 2020, houve uma corrida dos consumidores para compra de álcool etílico 70%, nas formas líquidas e em gel, provocando o desabastecimento destes produtos na maioria dos estabelecimentos (LIMA, 2020).

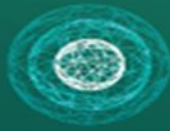
Todas as graduações alcoólicas de misturas de etanol e água podem ser representadas por diferentes unidades, sendo as mais utilizadas a graduação do Instituto Nacional de Pesos e Medidas (°INPM) e a graduação Gay Lussac (°GL). O °GL corresponde ao percentual do álcool etílico em volume, ou seja, a quantidade do álcool, em mililitros, presente em 100 mL de uma mistura de álcool e água (ANVISA, 2012).

Expressada em % (v/v), como por exemplo: uma solução 90% °GL contém 90

²⁰ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

²¹ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.

²² Doutor em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG) e Mestre em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Professor do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.



mL de álcool etílico em 100 mL da solução (mistura de álcool e água). Já o INPM representa o percentual em massa, ou seja, a quantidade de álcool, em gramas, presente em 100 gramas de uma mistura de álcool e água. Pode ser expressa em % (m/m), como por exemplo: uma solução 90% INPM tem 90 gramas de álcool etílico em 100 gramas da solução, mistura de álcool e água (BRASIL, 2012).

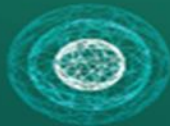
O álcool 70° INPM, é um produto germicida ideal com capacidade para destruir qualquer forma vegetativa de microrganismo patogênico, comum tempo limitado de exposição e inativação dos microrganismos, eficaz em temperatura ambiente, com capacidade de não corroer o material em que é aplicado, com baixa toxicidade para os seres humanos, que possui odor agradável ou inodoro, facilidade de aquisição e de preparo, baixo custo, é adequado para uso como antisséptico, sanitizante ou desinfetante devido às suas propriedades químicas (BRASIL, 2020).

Comumente o álcool 70° INPM, apresenta uma atividade bactericida devido a coagulação das proteínas das bactérias, e tem uma ação fungicida e virucida em poucos vírus, sendo utilizado em combinação com outros antissépticos para aumentar a eficiência (MORIYA, MÓDENA, 2008; TORTORA; CASE; FUNKE, 2017; ARAÚJO; MELO; FORTUNA, 2019).

Usado com frequência, concentrações muito altas, o álcool etílico pode provocar a morte precoce das células epiteliais, porém, na concentração de 70% (m/m), exerce uma ação antisséptica e não agride os tecidos epiteliais, sendo recomendado para assepsia das mãos e desinfecção de superfícies, o álcool 70% é um bom antisséptico, é simples de usar, de baixo custo, de fácil obtenção, simples de aplicar e de baixa toxicidade (LEITE, 2022).

É o método eficaz indicado para antissepsia da pele, desinfecção de superfícies e tendo características microbicidas capazes de eliminar os microrganismos que estão envolvidos nas infecções relativas aos procedimentos assistenciais, sendo essencial na desinfecção e antissepsia de artigos médico hospitalares é o álcool 70 °INPM (SANTOS, 2002; KONKEWICZ, 2007; ANVISA, 2010).

Em 2002 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu a comercialização de álcool com teor de 70% na forma líquida em supermercados para reduzir o risco de acidentes e queimaduras. Porém, diante da pandemia do COVID-19, em razão da maior necessidade produtos desinfetantes e da dificuldade de encontrar a principal matéria-prima para a produção de álcool e gel, a versão voltou a ser permitida



de forma excepcional até o final de 2023. Diante disso, a partir de 29 de abril de 2023 a venda de álcool líquido com teor de 70% voltou a ser proibida em supermercados e farmácias, e a venda de álcool com teor inferior aos 70% e na forma de gel, aerossol e lenços continuam permitida (ANVISA, 2024).

Como um bom antisséptico, o álcool 70% é simples de usar, tem baixo custo, simples aplicação e tem toxicidade reduzida, sendo viável tanto a nível hospitalar como para uso em clínicas, consultórios e residências (KALIL, COSTA, 1994; SANTOS, 2002; ANVISA, 2010; GRAZIANO et al. 2013; ARAÚJO; MELO; FORTUNA, 2019). O álcool 70% possui concentração com o efeito bactericida porque provoca a desnaturação das proteínas do microrganismo, e, assim, faz-se mais eficientemente na presença da água, uma vez que facilita a entrada do álcool para o interior da bactéria e também retarda a volatilização do álcool, permitindo maior tempo de contato. Nesta concentração, o etanol destrói bactérias vegetativas, porém esporos bacterianos podem ser resistentes (FORTUNA, 2019).

Diante da importância da garantia da segurança de um produto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a qualidade de amostras de álcool etílico 70 °INPM (70%) líquido de diferentes marcas comercializadas na cidade de Anápolis-GO pela técnica de alcoometria, e em seguida comparar com os valores que preconizam na legislação brasileira vigente.

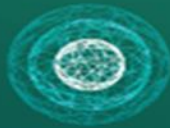
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ÁLCOOL ETÍLICO

2.1.1 Aspectos gerais

Também denomina do álcool etílico, o etanol é uma substância obtida da fermentação de açúcares utilizados geralmente em bebidas alcoólicas como cerveja, vinho e aguardente. É utilizado ainda na indústria de perfume, solventes, desinfetantes, produtos de higiene pessoal, fabricação de plásticos, entre inúmeras utilizações com destaque para a produção de combustível (MARCOCCIA, 2007). Sua fórmula química é C_2H_5OH tendo sido determinada pelo suíço Nicolas-Theodore de Saussure no século XIX.

Para fins industriais, o álcool é preparado por hidratação de etileno (eteno) e por



fermentação de açúcar, melão ou, às vezes, de amido. Portanto, suas fontes primárias são o petróleo, a cana-de-açúcar e diversos grãos (MORRISON, 2016).

Possui sinônimo como álcool etílico anidro absoluto, absoluto farmacêutico, absoluto anidro, absoluto desnaturado 95°, 95° farmacêutico, 94°desnaturado e 90° desnaturado apresentando cor clara e odor característico (CETESB, 2012).

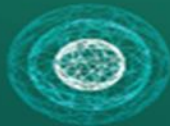
O termo etanol refere-se ao álcool etílico, é um líquido incolor, transparente, volátil, de cheiro etéreo, sabor picante e miscível na água e em diferentes líquidos orgânicos. É comercializado em duas formas, hidratada (95 a 96%) e anidra (> 99% de volume) (ARIAS et al., CARVALHO, 2013).

O álcool é um produto comum, caracterizado como uma importante matéria-prima útil nas indústrias químicas para a fabricação de inúmeras substâncias de interesse econômico. Por ser uma molécula muito simples, de fácil obtenção, de baixo peso molecular, contendo oxigênio, miscível com a grande maioria dos líquidos de baixo peso molecular, o álcool etílico encontra grande aplicação na natureza, como combustível, solvente industrial, antisséptico, conservante, fabricação de bebidas, etc (CETESB, 2022). A nível internacional pode-se afirmar que o álcool hidratado é utilizado em várias aplicações, sendo as mais comuns os usos e aplicações do álcool hidratado (NOVA CANA, 2021).

2.1.2 Aplicabilidades

Potável, alimentício e farmacêutico: Fabricação de bebidas, fabricação de 2.1 vinagre, fabricação de alimentos (precipitante, solvente, etc.), solvente de aromas (aromatizante) na fabricação de alimentos, na extração de produtos medicinais de plantas e tecidos animais, na fabricação de vacinas, antibióticos e preparações em geral, antisséptico.

As bebidas alcólicas, no Brasil, são definidas como um produto refrescante, aperitivo ou estimulante, destinado à ingestão humana no estado líquido, sem finalidade medicamentosa e contendo mais de meio grau Gay-Lussac de álcool etílico. Vale salientar que o álcool das bebidas é obtido a partir da fermentação parcial dos açúcares presentes nas fontes de matéria-prima. Assim, obtêm-se bebidas com um valor agregado maior do que o do etanol puro (AQUARONE et.al., CARVALHO, 2013).



2.1.2.1 Cosméticos

O álcool etílico é utilizado na fabricação de perfumes, desodorantes, cremes e produtos cosméticos no geral. O etanol é frequentemente utilizado na indústria de cosméticos devido às suas propriedades de conservação, desinfecção e evaporação rápida. Existem diferentes tipos de álcool que podem ser usados em cosméticos, como o álcool etílico (etanol), álcool isopropílico e álcool benzílico (NOVA CANA, 2021).

O álcool é comumente encontrado em produtos como loções, cremes, desodorantes, perfumes, produtos para o cuidado da pele e produtos para cabelo. É utilizado para ajudar na dissolução de ingredientes ativos, melhorar a textura e a consistência dos produtos, e também para prolongar a vida útil dos cosméticos, prevenindo o crescimento de microrganismos (ANVISA, 2019).

2.1.2.2 Industrial

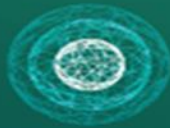
Fabricação de detergentes, produtos de limpeza, tinturas, têxteis, pinturas, solventes, etc. O álcool é amplamente utilizado em diferentes setores da indústria devido às suas propriedades físicas e químicas. Existem diferentes tipos de álcool, como o álcool etílico (etanol), o álcool isopropílico e o metanol, que são empregados em diversas aplicações industriais (CETESB, 2011).

Na indústria química, o álcool é usado como um solvente para dissolver substâncias, facilitando reações químicas e processos de produção. Ele é utilizado na fabricação de tintas, vernizes, resinas, adesivos, solventes industriais, produtos de limpeza e outros produtos químicos (NOVA CANA, 2021).

Na indústria farmacêutica, o álcool é um componente essencial na produção de medicamentos, sendo utilizado como solvente para extrair e purificar substâncias ativas de plantas e outros materiais. O álcool também pode ser usado como agente conservante em formulações líquidas (ANVISA, 2019).

2.1.2.3 Combustível

O etanol tem sido utilizado como combustível desde 1938, quando um decreto presidencial tornou obrigatória a mistura de álcool anidro à gasolina, atualmente



estipulado em 20%. Como álcool puro (etanol hidratado), o combustível está no mercado desde 1979, quando foi lançado o primeiro carro a álcool (NOVA CANA, 2021).

O álcool é um importante antisséptico usado para assepsia das mãos e superfícies. Os álcoois, etílico e isopropílico, podem ser adquirido sem diversas concentrações, porém entre 70 e 92% (em massa) exercem ação germicida quase imediata, porém sem ação residual. O álcool etílico possui ação bactericida, atua na coagulação das proteínas de bactérias e promove a morte das mesmas.

No entanto, possui ação fungicida e virucida, justificando a combinação de soluções alcoólicas a outros antissépticos para aumento de potência e eficácia. No entanto, não elimina endósporos e vírus não envelopados (MORIYA; MÓDENA, 2008; TORTORA et al., 2017; ARAÚJO et al., 2019).

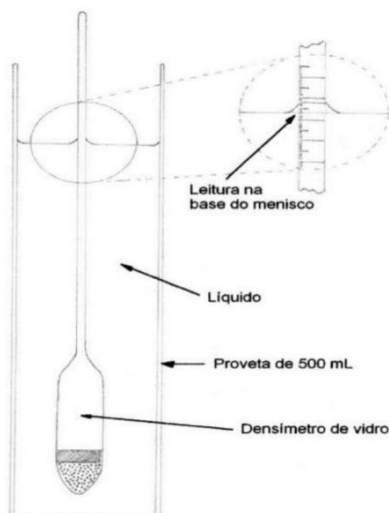
O prazo de validade do álcool 70%, as indústrias alcoolquímicas geralmente determinam um prazo de validade de 1 a 2 anos para seus produtos. Por sua vez, as indústrias que fornecem estes produtos a hospitais, geralmente determinam um prazo de seis meses para sua utilização. Tais prazos de validade são determinados para produtos em embalagens lacradas e constam na embalagem (HIRAIFARMA, 2012).

Quando se utiliza um produto de má qualidade ou com o prazo de validade vencido, podemos contribuir para que bactérias que estejam na pele ou na superfíciese proliferem, causando o efeito contrário daquele esperado (UFPR 2011).

2.2 ALCOOLMETRIA

A alcoometria consiste na determinação do grau alcoólico das misturas de água e álcool etílico. O alcoômetro centesimal se destina unicamente à determinação do grau alcoólico ou da força real das misturas de água e álcool, seja, indica somente a concentração do álcool em volume. As indicações do alcoômetro (Figura 1) são exatas somente para esta mistura e à temperatura de 20° C, na qual o instrumento foi graduado. Se a temperatura durante o ensaio for inferior ou superior a 20°C, torna-senecessário efetuar correções sobre as indicações do alcoômetro em função da temperatura (Tábua da Força Real dos Líquidos Espirituosos, misturas de água e álcool etílico) (ANVISA, 2020).

Figura 1. Determinação do grau alcoólico com alcoometria.



Fonte: ANVISA (2010).

A unidade Gay Lussac ($^{\circ}\text{G.L.} = \% \text{ volume}$) é a unidade que determina a quantidade de álcool absoluto em mililitros contido em uma mistura alcoólica. Já a unidade INPM ($\% \text{ P} = \text{Porcentagem de Álcool em peso ou grau alcoólico}$) indica a quantidade em gramas de álcool absoluto contida em 100 gramas de uma mistura hidroalcoólica (ANVISA, 2020).

2.3 TÁBUA DA FORÇA REAL DOS LÍQUIDOS ESPIRITUOSOS

A força real de um álcool é o grau indicado pelo alcoômetro centesimal mergulhado nesse álcool à temperatura de 20°C . A força é dita aparente, quando a temperatura está a cima ou abaixo de 20°C . Transforma-se a força aparente em força real por meio da Tábua da Força Real. Como a remoção de sujidades é imprescindível ao sucesso da ação do álcool 70% e dos demais antissépticos, a lavagem das mãos de forma correta torna-se crucial. Portanto, antes de utilizar álcool 70% nas mãos, seja em gel ou líquido, o ideal é que seja feita a lavagem correta delas. É importante ressaltar que a higienização precisa ser realizada nas palmas e nos dorsos das mãos, nas partes internas, externas e nas pontas dos dedos e também nas unhas (SPDM, 2020).

Somente em situações em que a lavagem com água e sabão não estiver disponível é que se faz o uso direto das soluções alcoólicas sobre as mãos. Seguem na Figura 2 as orientações da (ANVISA, 2012).

Figura 2. Esquema ilustrativo para higienização das mãos.

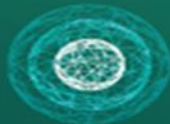


Fonte: ANVISA (2012).

Os álcoois etílico e isopropílico, podem ser adquiridos em diversas concentrações, porém entre 70 e 92% (em massa) exercem ação germicida quase imediata, porém sem ação residual. O álcool etílico possui ação bactericida, atua na coagulação das proteínas de bactérias e promove a morte das mesmas. A ação bactericida dos álcoois está relacionada à sua massa molecular. O álcool etílico tem maior eficácia na concentração de 70% e estas propriedades são atribuídas ao fato de causar desnaturação das proteínas quando na presença de água equivalente a 30%. O etanol puro possui menos eficiência do que as soluções aquosas, pois a desnaturação proteica necessita de ótima concentração da água. Do mesmo modo, soluções alcólicas abaixo de 50% perdem efetivamente a capacidade de eliminar os microrganismos (TORTORA, et.al., 2017; ARAÚJO et.al., 2019).

O álcool possui propriedades microbicidas reconhecidamente eficazes para eliminar os microrganismos mais frequentemente envolvido sem infecções, pois além de ser um bom germicida, possui baixo custo, fácil aquisição, fácil aplicação e toxicidade reduzida, tornando-se viável para combinações em nível hospitalar bem como para o uso comum em clínicas, consultórios e residências (KALLIL; COSTA, 1994; SANTOS et.al., 2002; BRASIL, 2010; GRAZIANO et.al., 2013; ARAÚJO et.al., 2019).

E por fim, as recomendações das autoridades de saúde para higienização das mãos são tanto o álcool 70% líquido ou em gel, quanto a lavagem com água e sabão.



De modo geral, as formulações à base de álcool para antissepsia de mãos e superfícies são encontradas em gel ou líquidas. As mesmas podem ser adquiridas em estabelecimentos comerciais, no entanto, devem atentar-se as concentrações alcóolicas, devendo estar o mais próximo de 70% para maior eficácia (ANVISA, 2012).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

- Termômetro;
- Alcoômetro (Gay-Lussac);
- Proveta de 1000 mL;
- Tábua da Força Real dos Líquidos Espirituosos;
- Vidrarias todas calibradas.

3.2 MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido em Anápolis-GO através das visitas de campo em sete estabelecimentos comerciais da cidade, os quais foram codificados como A, B, C, D, E e F. Os critérios utilizados para a coleta das amostras foram: empresas e supermercados, sendo o álcool disponibilizado nesses locais em prateleiras e armazenamento.

As amostras de álcool etílico foram coletadas em cada instalação, sendo recolhido uma amostra do sanitizante vendido no estabelecimento. As amostras foram identificadas e armazenadas em local seco, arejado e ao abrigo da luz até o momento das análises (GRAEFF et al., 2021).

Para a determinação do grau alcoólico foi colocado 1000 mL do álcool etílico a examinar em uma proveta de mesma capacidade (Figura 3), em seguida foi deixado álcool permanecer em repouso por alguns segundos até que houve acomodação das moléculas (eliminação das bolhas), foi colocado a ponta inferior do termômetro no líquido, em seguida foi anotado a temperatura (esta temperatura é dita aparente), foi imergido no líquido o alcoômetro (rigorosamente limpo) e desengordurado (previamente embebido no álcool em ensaio e enxugado cuidadosamente).

Figura 3. Medição do teor do grau alcoólico ($^{\circ}$ G.L.) e temperatura de análise aparente obtido em um dos lotes analisados.

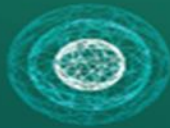


O alcoômetro flutuou livremente na proveta, sem tocar no fundo ou aderir às paredes, quando o alcoômetro atingiu a posição de equilíbrio (deixar de oscilar), foi verificado o ponto de afloramento da haste e anotado o número da graduação na parte inferior do menisco, o número correspondente ao ponto de afloramento indica em centésimo, em volume, o teor de álcool absoluto (Grau Alcoólico aparente) contido na amostra, foi necessário fazer correções sobre a indicação do alcoômetro em função da temperatura, no final foi consultado a Tábua da Força Real dos Líquidos Espirituosos. Vale ressaltar que esta leitura foi feita a cada amostra adquirida e a graduação alcoólica do álcool etílico deve ser no mínimo 68,0 a 72,0 de máximo $^{\circ}$ INPM ou % (p/p) à 20 $^{\circ}$ C.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Verificação do teor alcóolico, o teor alcóolico de misturas de etanol e água pode ser representada por diferentes unidades, sendo as mais utilizadas a graduação do Instituto Nacional de Pesos e Medidas (INPM) e a graduação Gay-Lussac ($^{\circ}$ GL). O GL $^{\circ}$ corresponde ao percentual do álcool etílico em volume, representado em % (v/v), como por exemplo: uma solução 80% GL $^{\circ}$ contém 80 mL de álcool etílico em 100 mL da solução.

Já o INPM representa o percentual em massa, ou seja, a quantidade de álcool,



em gramas, presente em 100 gramas de uma solução. Pode ser expressa em % (m/m), como por exemplo: uma solução 90% INPM tem 90 gramas de álcool etílico em 100 gramas da mistura de álcool e água (ANVISA, 2012).

Segundo Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 350, de 19 de março de 2020, o álcool etílico hidratado 70° INPM, é adequado como antisséptico, sanitizante ou desinfetante devido graças às suas propriedades químicas (ANVISA, 2020). Neste estudo, os valores encontrados variaram de 60 a 72 % p/p, conforme segue:

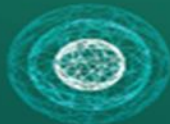
Os resultados deste estudo evidenciaram que quatro das amostras coletadas para análise se enquadram nos padrões exigidos pela ANVISA para a porcentagem estudada (70%), onde a maioria apresentou valores dentro do que era o esperado e em duas o resultado muito abaixo do disposto na RDC 422/2020, revelando uma preocupação à Saúde Pública, tendo em vista que um dos estabelecimentos não possuíam o desinfetante com propriedades legais para a eficácia e proteção do público durante a pandemia.

A não conformidade dos álcoois que foram analisados e reprovados pode ser esclarecida por vários fatores que degradam a qualidade do produto, como: acontecimento de desvios nas técnicas de diluição do álcool, embalagem inadequada, não aplicação dos procedimentos de produção corretos, armazenamento inadequado de matérias-primas, e o uso de água não hidratada (DOURADO, 2011; FERRARINI, 2014).

Como disposto na RDC Nº 422/2020 preparações antissépticas à base de álcool etílico na fração ou percentual em massa de 70% (p/p) (70°INPM) nos mais diversos tipos de formulação e em qualquer forma física, contemplando as preparações oficiais e não oficiais para fabricantes de sanitizantes a concentração de álcool no produto cosmético não poderá ter valor que represente

variação superior a 10% (dez por cento) em relação à concentração do álcool declarada na rotulagem do produto em °INPM (%m/m). Os cosméticos indicados para serviços de saúde, exceto na forma líquida, também devem respeitar o teor mínimo de 68,25% (m/m) (ANVISA, 2020).

Observa-se que, nos resultados obtidos que todas as amostras dentro do prazo de validade se enquadram nos padrões recomendados pela ANVISA, as amostras A, B, C e D apresentam teor alcóolico dentro do valor de referência para álcool 70% enquanto a amostra E e F apresentam um teor menor que o recomendado.



Devemos levar em conta, que a preparações possa conter emolientes nas formulações para evitar que haja ressecamento na pele, e é de fundamental importância seguir todas as instruções contidas no rótulo do produto quanto à forma de uso, aos riscos e aos cuidados no equipamento que será necessário para a sua aplicação.

A embalagem dos produtos deve ser permitida conforme os termos de acordo a resolução RDC 347/2020 e RDC 350/2020 (Brasil, 2020e; 2020d). Apresentando sua forma clara no rótulo, e sem aumento de toxicidade e não afetando a eficácia antibacteriana ou também na estabilidade do seu produto, entretanto, deve proteger o produto por meio se ocorrer o extravasamento, contaminações químicas ou biológicas pelo contato com o ambiente ou até mesmo com as mãos.

O álcool 70% deve ser utilizado de acordo como seu prazo de validade e a indústria alcoolquímica ela permite a validade dos seus produtos um período de cerca dois anos após a validação.

4.1 CONVERSÃO DE °G.L. PARA INPM

A primeira linha vertical da tabela dá a força aparente (°GL) do álcool, indicada pelo alcoômetro à temperatura da experiência. Já a segunda linha horizontal da esquerda indica a temperatura aparente, ou seja, a temperatura de análise, compreendida entre 10 e 30 °C. A interseção entre as linhas horizontal (temperatura aparente) e vertical (volume centesimal aparente) fornece a força real ou °GL real do álcool analisado. No presente trabalho, a força aparente a 26 °C foi 78,6 °GL. Utilizando a tábua da força real dos líquidos espirituosos (Figura 4), cruza-se a força aparente mostrada nas colunas com a temperatura de análise (linhas). Logo, a força aparente de 78,7 °GL à 26 °C equivale a 76,9 °GL de força real a 26 °C.

Figura 4. Metodologia de utilização da tábua da força real dos líquidos espirituosos

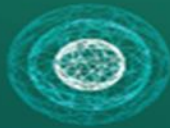


TABLE VIII b

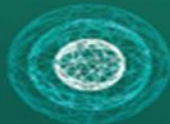
q*	78,0	78,1	78,2	78,3	78,4	78,5	78,6	78,7	78,8	78,9
22 ...	77,4 998	77,5	77,6	77,7	77,8	77,9	78,0	78,1	78,2	78,3
22,5...	77,2	77,3	77,4	77,5	77,6	77,7	77,8	77,9	78,0	78,1
23 ...	77,1 997	77,2	77,3	77,4	77,5	77,6	77,7	77,8	77,9	78,0
23,5...	76,9	77,0	77,1	77,2	77,3	77,4	77,5	77,6	77,7	77,8
24 ...	76,8 996	76,9	77,0	77,1	77,2	77,3	77,4	77,5	77,6	77,7
24,5...	76,6	76,7	76,8	76,9	77,0	77,1	77,2	77,3	77,4	77,5
25 ...	76,5 995	76,6	76,7	76,8	76,9	77,0	77,1	77,2	77,3	77,4
25,5...	76,3	76,4	76,5	76,6	76,7	76,8	76,9	77,0	77,1	77,2
26 ...	76,1 994	76,2	76,3	76,4	76,5	76,6	76,7	76,8	76,9	77,0
26,5...	76,0	76,1	76,2	76,3	76,4	76,5	76,6	76,7	76,8	76,9
27 ...	75,8 993	75,9	76,0	76,1	76,2	76,3	76,4	76,5	76,6	76,7
27,5...	75,7	75,8	75,9	76,0	76,1	76,2	76,3	76,4	76,5	76,6

Fonte: Adaptado de Laboratório de Controle de Qualidade e Pesquisa LTDA (2020).

De posse do valor da força real deve-se converter o valor para INPM, ou seja, para a concentração em massa (%m/m). De acordo com a Tabela alcoométrica disponibilizada pela Farmacopeia Brasileira (2019), tem-se que 76,9 °GL são equivalentes a 69,94 °INPM. Tais valores são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Conversão de concentração volumétrica (°GL) para mássica (°INPM) a partir da tabela de alcoometria da Farmacopeia Brasileira.

Valores Mínimos			Valores Máximos		
°GL	°INPM	Densidade	°GL	°INPM	Densidade
75,2	68,04	872,27	77,3	70,39	866,67
75,3	68,15	872,00	77,4	70,51	866,40
75,4	68,26	871,74	77,5	70,62	866,13
75,5	68,38	871,48	77,6	70,73	865,86
75,6	68,49	871,21	77,7	70,85	865,59
75,7	68,60	870,95	77,8	70,96	865,32
75,8	68,71	870,68	77,9	71,07	865,05
75,9	68,82	870,42	78,0	71,19	864,78
76,0	68,93	870,15	78,1	71,30	864,50
76,1	69,04	869,89	78,2	71,41	864,23



76,2	69,16	869,89	78,3	71,53	863,96
76,3	69,27	869,62	78,4	71,64	863,69
76,4	69,38	869,09	78,5	71,76	863,41
76,5	69,49	868,82	78,6	71,87	863,14
76,6	69,61	868,55	78,7	71,98	862,86
76,9	69,94	867,75	78,8	72,10	862,59

Fonte: Adaptado de (ANVISA, 2020).

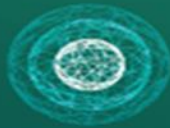
Portanto, é confirmada a qualidade do álcool produzido para a desinfecção de superfícies fixas, pois está dentro da especificação da ANVISA. É importante salientar que, nessa concentração de aproximadamente 70 °INPM, o produto tem a quantidade ótima de água para facilitar a entrada do álcool no interior do microrganismo, como o coronavírus.

5 CONCLUSÕES

Diante do cenário atual de pandemia causado pelo vírus da Covid-19, a limpeza e desinfecção das mãos e das superfícies tem se tornado, a cada dia, mais importante. Agentes desinfetantes para as mãos, como o álcool gel, e para superfícies fixas, como o álcool líquido, vêm ganhando destaque pela sua eficiência e praticidade. No entanto, é necessário um controle de qualidade efetivo na produção desses álcoois para que estes exerçam a sua função desinfetante e possam contribuir no combate aos microrganismos.

No presente trabalho, foi feito o controle de qualidade do álcool 70 °INPM e sua eficácia na desinfecção de superfícies fixas como alternativa de combate ao vírus causador da Covid-19.

Conclui-se, portanto, que vale salientar a importância da fiscalização, realizada pela ANVISA, das produções de álcool líquido para a manutenção da saúde pública brasileira. Tais ações evitam que os consumidores comprem produtos ineficazes e que não os protegem. Além disso, é imprescindível que as empresas e o público geral atentem para as condições de armazenamento, principalmente a baixas temperaturas, desses saneantes para evitar acidentes, devido à alta inflamabilidade do álcool.



REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 42, de 25 de outubro de 2010.** Dispõe sobre a obrigatoriedade de disponibilização de preparação alcoólica para fricção antisséptica das mãos, pelos serviços de saúde do País, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2010.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies.** Brasília: Anvisa, 2012.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 609, de 09 de março de 2022.** Atualiza a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, de que trata a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019. Diário Oficial da União. Brasília, 09 de março de 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Álcool líquido 70%: prazo para esgotamento de estoques se encerrou em 29 de abril.** Brasília, 30 de abril de 2024. Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/alcool-liquido-70-prazo-para-esgotamento-de-estoques-se-encerrou-em-29-de-abril>>. Acessado em 01/05/2024.

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **Álcool etílico e suas misturas com água -Determinação da massa específica e do teor alcoólico Método da densimetria eletrônica.** 2008. Disponível em: <[http://www.sindalcool.com.br/qualidade/ABNT%2015639%20NORMA 229.pdf](http://www.sindalcool.com.br/qualidade/ABNT%2015639%20NORMA%20229.pdf)>.

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 5992 – Determinação de massa específica e do teor do álcool etílico e suas misturas.**

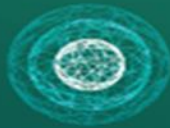
AQUARONE, Eugênio et al. **Biotecnologia industrial: biotecnologia na produção de alimentos.** Edgard Blucher, 2001.

ARIAS, M. S.; REVILLA, J.L.G.; CARRECEDO, G. B.; GARLOBO, C. M. S. Álcool. In: **Associação Brasileira das Instituições de Pesquisa Tecnológica ABIPTI.** Manual dos derivados da cana-de-açúcar: diversificação, matérias-primas, derivados do bagaço, derivados do melaço, outros derivados, resíduos, energia Brasília. Brasília, Cap. 4.1, p. 229-243. 1999.

CETESB. **Ficha de Informação Toxológica - Etanol.** 2012. Disponível em:<<http://www.cetesb.sp.gov.br/userfiles/file/laboratorios/fit/Etanol.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2012.

FERRARINI, M. **Estabilidade de álcool 77% (v/v) em almotolias e borrifadores.** III Simpósio de Ciências farmacêuticas. Centro Universitário São Camilo, 2014. Disponível em: <http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventosnoticias/simposio/14/SCF025_14.pdf>. Acesso em: 15 de abril de 2023.

GRAEFF, D. F., BARZOTTO, I. L. M.; OLIVEIRA, S. M. M., VIRTUOSO, S. **Avaliação**



da qualidade do álcool gel utilizado no comércio de Cascavel - PR. Editora Científica, p. 142-156, 2021. Disponível em: <<https://downloads.editoracientifica.org/articles/210504553.pdf>>.

GRAZIANO, M. U. et al. Eficácia da desinfecção com álcool 70% (p/v) de superfícies contaminadas sem limpeza prévia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 21, n. 2, 2013.

KALIL, E. M.; COSTA, A. J. F. Desinfecção e esterilização. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 2, n. 4, p. 1-4, 1994.

KONKEWICZ, L. R. Controle de infecção em odontologia: antissépticos e desinfetantes. In: **WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C.** (Ed.). Farmacologia clínica para dentistas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 333-350, 2007.

LIMA, L. S. O.; ALMEIDA, R. K. S.; FRANCINES. A. DA FONSECA, F. S. A.; GONÇALVES, C. C. S. A química dos saneantes em tempos de COVID-19: você sabe como isso funciona? **Química Nova**, v. 43, n. 5, p. 668-678, 2020.

MARCOCCIA, R. **A participação do etanol brasileiro em uma nova perspectiva na matriz energética mundial**. 2007. 95 f. Dissertação (Mestrado em Energia). Universidade de São Paulo. Instituto de Eletrotécnica e Energia. São Paulo, 2007.

MORIYAT.; MÓDENA J. L. P. Assepsia e Antissepsia: Técnicas de Esterilização. In: **SIMPÓSIO: FUNDAMENTO SEM CLÍNICA CIRÚRGICA- 1ª Parte**, v. 41, n. 3, p. 265-73, 2008.

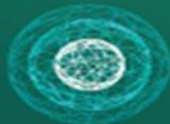
NOVA CANA. **Aplicações e usos do etanol**. Disponível em:<<https://www.novacana.com/etanol/aplicacoes>>. Acesso em: 24dez.2021.

MORRISON, R. T.; BOYD, R. N. **Química orgânica**. Pearson educación, 2016.

SANTOS, A. A. M.; et al. Importância do álcool no controle de infecções em serviços de saúde. **Revista de Administração em Saúde**, v. 4, n. 16, p. 7-14, 2002.

TORTORA, G. J.; CASE, C. L.; FUNKE, B. R. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed. 2017.

ZARPELON, FLORENAL. **As Especificações do Álcool Focadas para o Mercado Mundial**. Disponível em: <http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Repositorio/Especificacoes_doAlcool_Focado_para_Mercado_Mundial_000fxgfcrtu02wyiv80soht9hal6t8qx.pdf>. Acesso em: 15 de novembro de 2013.



CONTROLE DE QUALIDADE E AVALIAÇÃO DE MATERIAIS DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Sandra Regina Domingos²³
Getúlio Gomes Junqueira²⁴

RESUMO

A embalagem desempenha um papel fundamental no acondicionamento de produtos farmacêuticos contemporâneos. Sua qualidade visual e estética atrai o interesse dos consumidores, mas além disso, a função primordial da embalagem é servir como um recipiente indispensável para o armazenamento e proteção dos produtos, desempenhando um papel crucial na preservação e prolongamento da vida útil dos mesmos. A partir da análise dos artigos abordados, é possível inferir a importância da qualidade e clareza das embalagens e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng, dispositivos médicos estéreis e materiais de embalagem farmacêutica ecologicamente corretos. Foi evidenciado que embalagens e bulas claras e completas são essenciais para fornecer informações adequadas aos usuários, garantindo a segurança e eficácia do produto. Além disso, a seleção criteriosa da embalagem secundária é fundamental para preservar a esterilidade dos dispositivos médicos estéreis, minimizando a possibilidade de contaminação microbiana. Nesse sentido, a indústria farmacêutica deve considerar a adoção de materiais de embalagem ecologicamente corretos, tais como aqueles biodegradáveis e reciclados, a fim de reduzir o impacto ambiental negativo associado a esses produtos. No contexto da seleção de materiais de embalagem, destaca-se a importância dos materiais primários, como plástico e vidro, cada um com características específicas que atendem às necessidades de acondicionamento dos produtos farmacêuticos. A seleção adequada desses materiais é extremamente importante para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

Palavras-chave: Acondicionamento. Armazenamento. Medicamento. Segurança de fármacos. Vida útil.

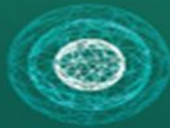
1 INTRODUÇÃO

Atualmente, com o mercado em constante ascensão em todo o mundo, as indústrias do ramo farmacêutico precisam manter a competitividade e oferecer aos consumidores produtos seguros, eficazes e com garantia de qualidade. A indústria que não possui controle dos seus processos tende a perder espaço no mercado, pois erros, retrabalhos e outros custos da má qualidade implicam em gastos desnecessários, interdições e até prejuízos à saúde do consumidor, impactando sua imagem (ROCHA e GALENDE, 2014).

Portanto, trata-se de uma área que requer confiabilidade total em cada etapa da produção para não prejudicar a saúde humana, garantir sua credibilidade e destacar sua marca no mercado. O aperfeiçoamento constante das técnicas de controle de

²³ Graduada em Tecnologia em Processos Químicos pela Faculdade Metropolitana de Anápolis - FAMA.

²⁴ Mestre em Ciência Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo (USP). Professor do Curso de Tecnologia em Processos Químicos na Faculdade Metropolitana de Anápolis – FAMA.



qualidade e o atendimento rigoroso aos critérios impostos pelo Ministério da Saúde, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pelas metodologias descritas pelas farmacopeias são primordiais para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos (BRASIL, 2018).

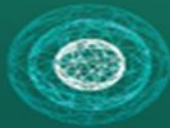
Essas atividades ficam sob a responsabilidade do setor de Controle de Qualidade, que se divide em laboratório físico-químico, laboratório microbiológico, laboratório de material de embalagens e laboratório de controle de processo (GALDINO e GALENDE, 2014).

Logo, o controle de qualidade não é restrito apenas aos testes laboratoriais, mas engloba todas as decisões relacionadas à qualidade do produto, o que inclui sua conservação e conseqüentemente a embalagem que o receberá. Os materiais da embalagem devem atender às especificações vigentes, dando ênfase à compatibilidade do mesmo com as formulações. Os prazos de validade também são fixados pelo CQ e têm como base os testes de estabilidade realizados de acordo com as condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

Durante a vida útil do produto farmacêutico, alguns fatores como a incidência de luz, calor, umidade e o oxigênio do ar podem alterar a estabilidade da forma farmacêutica. A incidência de luz pode alterar as atividades ópticas de um carbono quiral nas moléculas de um excipiente ou princípio ativo, por exemplo. Esse fenômeno pode alterar a atividade farmacológica do fármaco (BAUER, 2009). São levadas em consideração proteções térmicas, contra umidade, contra a luz e reações químicas (se o material é inerte) entre o material de embalagem e o produto farmacêutico. A flexibilidade e a rigidez do material usado na confecção da embalagem devem assegurar também a proteção quanto a danos físicos provenientes do seu transporte (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

Existem diversas opções de embalagens: vidros, papéis, plásticos e metais, em que a gama de combinações de filmes de selagem e de formação é ampla e permite flexibilidade na escolha do material adequado ao acondicionamento do produto farmacêutico (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001).

As embalagens primárias, que têm contato direto com o produto, precisam ser submetidas a testes específicos que garantem adequada proteção dos produtos farmacêuticos. Os requisitos mínimos de qualidade são definidos pelas farmacopeias, que se apresentam como guia essencial para a indústria farmacêutica desenvolver seus



produtos dentro da conformidade.

Assim, o objetivo do trabalho é realizar uma revisão sistemática dos métodos de controle de qualidade de embalagens na indústria farmacêutica. Com o mercado farmacêutico em constante crescimento em todo o mundo, é crucial para as empresas do setor manterem a competitividade e garantir a segurança, eficácia e qualidade de seus produtos.

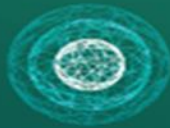
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Atualmente, a indústria farmacêutica desempenha um papel fundamental na sociedade, fornecendo medicamentos que são essenciais para a saúde e o bem-estar da população. A fim de assegurar a eficácia, segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos, é necessário implementar rigorosos controles de qualidade em todas as etapas da produção (TRINDADE, FERRAZ, FRANCO e DINIZ, 2018).

Assim então, tem-se que a avaliação dos materiais de embalagem assume um papel de extrema importância, pois a integridade e a proteção dos medicamentos dependem significativamente da qualidade desses materiais. A embalagem desempenha várias funções na indústria farmacêutica, além de sua tradicional função de proteger fisicamente o produto. Ela desempenha um papel crucial na preservação da estabilidade do medicamento, evitando a degradação, contaminação ou perda de eficácia ao longo do tempo. Além disso, a embalagem também é responsável por garantir a administração adequada dos medicamentos, facilitando a dosagem correta e a administração segura (ROCHA E GALENDE, 2014).

De acordo com estudos e regulamentos estabelecidos por agências reguladoras competentes, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é essencial que as embalagens utilizadas na indústria farmacêutica atendam a requisitos específicos de qualidade e segurança. Esses requisitos abrangem desde a seleção apropriada dos materiais até a realização de testes rigorosos para avaliar a compatibilidade, estabilidade e integridade da embalagem. A implementação das Boas Práticas de Fabricação (BPF) é um requisito crucial para a indústria farmacêutica, assegurando que os produtos sejam fabricados, armazenados e distribuídos de acordo com padrões de qualidade estabelecidos (MORAES, 2018).



No que se refere ao controle de qualidade e avaliação dos materiais de embalagem, as BPF fornecem diretrizes específicas para a qualificação de fornecedores, inspeção de materiais, armazenamento adequado e procedimentos de controle ao longo de toda a cadeia produtiva. Diante desse contexto, é de suma importância que a indústria farmacêutica conduza uma revisão sistemática abrangente sobre o controle de qualidade e avaliação dos materiais de embalagem (REIS, 2019).

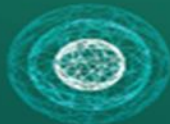
2.2 EMBALAGEM

A RDC nº71 da ANVISA de 22 de dezembro de 2009, determina que a embalagem nada mais é do que um recipiente com a finalidade de acondicionar, resguardar e promover a conservação dos constituintes que formam o medicamento. As duas principais classificações direcionadas as embalagens são: primária e secundária. A embalagem primária é responsável por manter o contato direto com o medicamento, sem que o mesmo promova interação com este produto farmacêutico. Já a embalagem secundária é aquela que se encontra em contato direto com a embalagem primária, representando a parte externa do medicamento (SILVA, 2014).

A embalagem é considerada um recipiente importante para o armazenamento e proteção dos produtos, sendo por isso uma ferramenta indispensável na preservação dos mesmos, prolongando a vida útil destes produtos. Além disso, o bom estado deve estar atrelado à imagem da embalagem, que deve estar em perfeitas condições já que isso é um atrativo para sua comercialização pela sociedade.

Produtos embalados são uma garantia de integridade dos medicamentos. Devido ao progresso tecnológico a embalagem é utilizável, destinada a uma boa qualidade de embalagem com menor custo, garantindo assim os interesses da força de vendas e da força de vendas quem consome. Precisa buscar inovação a embalagem torna-se importante para atender à demanda futura por produtos farmacêuticos, mas também é uma forma de encontrar novas estratégias para melhorar o marketing dos produtos. Um dos motivos dessa busca é a obrigação de satisfazer a legislação de órgãos reguladores, como a Inspeção Nacional (ANVISA) Exigências Legais para Embalagens (DUTRA, 2011).

Através das embalagens é possível oferecer à sociedade, sejam medicamentos ou quaisquer outros tipos de mercadoria, um produto seguro e que atenda as



especificações exigidas. Como dito anteriormente, as particularidades desses produtos precisam ser mantidas e daí surge a tão importante função desses recipientes que é a de manter as características dos produtos durante os processos de transporte, armazenamento, entrega e pôr fim a utilização do mesmo (WATSON, 2015).

O conceito sobre embalagens está sujeito a variações, a depender do foco em que essa embalagem está sendo analisada. Se tratando de um especialista na área de distribuição a embalagem é vista como um artifício utilizado para acondicionar o produto, protegendo este durante os processos de transporte e armazenamento. Quando se refere a um profissional que atue na área de marketing a embalagem tem a função de representar bem o produto, atraindo as pessoas e conseqüentemente aumentando os lucros (SAMPAIO, 2015).

Paralelamente, é preciso que exista uma embalagem que não apenas proteja o produto, mas também que se adeque e ao mesmo tempo, não interaja com o mesmo. Nesse momento, começa a se tomar decisões importantes como a escolha do tipo de material de embalagem que será utilizado para abrigar o produto (BARATEIRO, 2013).

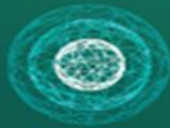
2.3 FUNÇÃO E TIPO DE EMBALAGENS

As embalagens apresentam inúmeras funções, a citar: contenção, proteção e viabilização do transporte desses produtos. A partir do momento em que a sociedade desenvolveu, juntamente com ela, ocorreu também uma evolução das atividades econômicas, sendo assim, introduzindo mais funções às embalagens, como por exemplo: deixar o cliente bem-informado; promover um diálogo com o paciente vendendo os produtos, destacando a importância de ter uma embalagem bem apresentável, entre outras. Fora essas funções fundamentais, existem outras que estão mais ligadas às empresas e são consideradas essenciais para manutenção do desenvolvimento das atividades econômicas nos diversos países (MORAES, 2014).

De acordo com Jorge (2013), acerca das quatro funções principais é possível afirmar que:

Proteção: proteção contra choques, vibrações e compressões que podem ocorrer durante o transporte do produto; proteção contra adulteração ou perda de integridade, acidentais ou provocadas através de sistemas de evidência de abertura (selo, tampas);

Conservação: manter a qualidade e segurança do produto, prolongar sua vida útil e minimizar perdas do produto por deterioração;



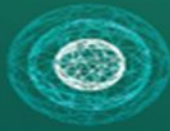
Informação: transmite informação para a cadeia de suprimentos (gestão de estoques, instruções de armazenamento e de manuseio, preço, rastreabilidade do produto) e para o consumidor (requisitos legais de rotulagem, informação nutricional e instruções de armazenamento doméstico, de preparação e uso); Conveniência ou serviço: abertura fácil, tampas dosadoras e possibilidade de fechamento, permite a combinação de produtos diferentes. Nesta função são incluídos os aspectos menos técnicos e mais relacionados a marketing e comunicação (JORGE, p. 16, 2013).

Portanto, a função de acondicionar o produto farmacêutico não é apenas para protegê-lo, mas também garantir que suas propriedades sejam mantidas e conseqüentemente o tempo de vida útil do produto prevaleça independente da classe do medicamento (tarja preta, vermelha, ou venda livre). Quando se trabalha com embalagem, a intenção é gastar o menos possível, isso é, a embalagem precisa ser econômica, mas ao mesmo tempo deve manter o rendimento do produto, protegendo-o dos fatores externos, sejam eles físicos, químicos e microbiológicos que podem afetar a performance do produto. Além disso, é sempre importante uma embalagem bem detalhada, com as informações mais pertinentes ao consumidor, isso acaba exercendo atração do mesmo e por conseguinte o consumo do produto (SILVA, 2014).

É importante destacar que esse material usado precisa atender aos critérios de preservação do medicamento e de seus respectivos componentes, bem como sua apresentação; incluindo as informações ao consumidor e a data de validade (MORAES, 2014).

Proteção e logística de uma embalagem estão inteiramente ligados. Durante as etapas de transporte, movimento e armazenamento do produto, essa função precisa estar em destaque, ou seja, o produto precisa estar protegido de todas as possíveis interferências que ele venha a sofrer. Quando o assunto se refere a empresas que trabalham com produtos de alto custo, a preocupação em investir na função “proteção” é bem maior (ROCHA; GALANDE, 2014).

Embalagens Primárias: As embalagens primárias têm uma importância significativa na proteção e apresentação dos produtos. Elas desempenham um papel fundamental na preservação da qualidade e integridade dos itens durante todo o ciclo de vida, desde a fabricação até a chegada ao consumidor final. Como destacado por Packhelp, uma empresa especializada em embalagens personalizadas, "as embalagens primárias são a primeira impressão que os consumidores têm de um produto. Elas são responsáveis por atrair a atenção, transmitir a mensagem da marca e proporcionar uma experiência de compra agradável. A escolha adequada do material,



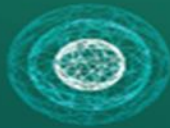
design e elementos visuais é essencial para criar um impacto positivo e envolvente.

Embalagens Secundárias: As embalagens secundárias desempenham um papel crucial na organização e proteção das embalagens primárias. Elas são projetadas para garantir a estabilidade e a segurança dos produtos durante o transporte e armazenamento em grande escala. Segundo a Tetra Pak, líder global em soluções de embalagens, "as embalagens secundárias ajudam a consolidar várias unidades de embalagens primárias, proporcionando resistência e facilitando a manipulação e o manuseio eficiente". Além disso, essas embalagens podem oferecer informações adicionais sobre o produto, como instruções de uso, benefícios e diferenciação de marca, contribuindo para uma experiência de consumo mais completa.

Embalagens Terciárias: As embalagens terciárias são essenciais para a logística e distribuição em larga escala. Elas são projetadas para agrupar e proteger várias unidades de embalagens secundárias, facilitando o transporte eficiente e seguro de grandes volumes de produtos. Conforme ressaltado pela Smurfit Kappa, uma das maiores fornecedoras de soluções de embalagens do mundo, "as embalagens terciárias fornecem resistência estrutural e estabilidade às cargas, garantindo a integridade do produto durante o manuseio, empilhamento e transporte ao longo da cadeia de suprimentos". Além disso, essas embalagens podem ser projetadas para otimizar o espaço em contêineres e veículos, maximizando a capacidade de carga e reduzindo os custos logísticos.

2.4 CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade visa a garantir a qualidade dos produtos. Boas Práticas de Fabricação (BPF) que diz respeito à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam de fato realmente realizados, e que os materiais não sejam liberados para uso ou que produtos sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória. Com isso, muitas das vezes, a referência ao conceito de Controle de Qualidade, são apresentadas apenas sob a visão da análise de qualidade dos insumos que irão transformar-se em produto e fica esquecida a importância das embalagens que acondicionam informam e mantêm a integridade dos



produtos (SILVA, 2014).

A área de Controle de Qualidade de Embalagem tem a responsabilidade de conferir os padrões das embalagens primárias, secundárias e terciárias e atestar por meio de documentos e registros as conformidades e não conformidades dos materiais, na qual faz parte de uma política de qualidade da empresa que viabiliza as certificações e registros de operação.

A abordagem baseada no produto considera a qualidade como uma variável precisa e mensurável, identificando diferenças nas partes ou nos atributos dos produtos (WATSON, 2015). A abordagem da qualidade baseada no usuário é subjetiva e se traduz na qualidade que é percebida pelo consumidor e no atendimento a diferentes necessidades dos clientes que se traduz em produtos de maior qualidade (JORGE, 2013).

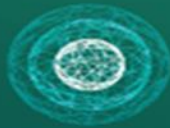
Nestas circunstâncias Brandão (2009) diz que:

Um sistema apropriado da Garantia da Qualidade aplicado à fabricação de medicamentos deve assegurar: Que os medicamentos sejam projetados e desenvolvidos considerando a necessidade do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação. As operações de produção e controle estejam especificadas por escrito e as exigências de BPF cumpridas. As responsabilidades gerenciais estejam claramente especificadas na descrição de cargos e funções. Sejam tomadas providências à fabricação, suprimento e utilização correta das matérias primas. Sejam realizados todos os controles nas matérias primas, produtos intermediários, produtos granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações. O produto terminado seja corretamente processado e conferido segundo procedimentos definidos. Os medicamentos não sejam expedidos antes que as pessoas autorizadas tenham certificado que cada lote de produção foi produzido e controlado de acordo com os registros e outros fatores relevantes da produção, controle e liberação de produtos farmacêuticos (BRANDÃO, p. 98, 2009).

Na visão da abordagem baseada na produção, a qualidade reflete em conformidade com as especificações. E, por fim, a abordagem pelo valor reflete na relação custo/benefício (excelência x valor) (SILVA, 2014). Pode-se perceber que existem conflitos entre as abordagens, e esses conflitos podem acontecer na prática quando departamentos diferentes tem visões diferentes de qualidade.

De acordo com Jorge (2013) a gestão da qualidade é dividida em quatro áreas: inspeção, controle estatístico da qualidade, garantia da qualidade e gerenciamento estratégico da qualidade. Este trabalho, tem como foco a garantia da qualidade (CEQ) para embalagens.

A garantia da qualidade nada mais é do que o controle total da qualidade que surgiu na década de 1950, criada por Armand Feigenbaum (2005), que argumentava



que quaisquer que fossem os produtos eles passariam basicamente pelas mesmas atividades antes de serem entregues ao consumidor.

Feigenbaum (2005) argumentava que todos os envolvidos nas atividades de produção deveriam ter responsabilidades com relação a qualidade, desta forma, três categorias foram divididas: controle de novos projetos, controle de material recebido e controle de produtos ou local de produção (SAMPAIO, 2015). No caso das embalagens, a categoria referente é o controle do material recebido.

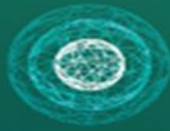
Então, entende-se que o controle de qualidade da embalagem está diretamente ligado com o procedimento de formação do produto, pois ambos precisam complementar um ao outro para que as características físicas, químicas, microbiológicas e organolépticas do produto sejam mantidas (WATSON, 2015).

Portanto, o setor do controle de qualidade quando organizado e bem dirigido pode apresentar inúmeros benefícios, a citar: otimização de processos, menor tempo para realizar as tarefas evitando-se assim o desperdício de materiais, procedimentos padronizados, qualificação dos insumos usados, enfim, fatores que tornaram o lugar propício para o desenvolvimento dos trabalhos. Porém a indústria farmacêutica também se preocupa com outros conceitos que devem ser defendidos em benefício da população, entre eles: credibilidade do medicamento industrializado através de um profissional responsável, modernização das indústrias vinculadas a uma boa qualificação e segurança dos produtos fabricados, e, acima de tudo isso, a existência de uma boa gestão da qualidade farmacêutica, que garanta a qualidade ininterrupta aliada a um serviço apropriado e a um custo inteligível (ROCHA; GALENDE, 2014).

2.5 RESOLUÇÃO RDC Nº 658

A Resolução RDC nº 658, publicada em 30 de março de 2022 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), representa um avanço significativo na regulamentação dos produtos para a saúde no Brasil. Essa resolução tem como objetivo estabelecer diretrizes e requisitos técnicos abrangentes para o registro, fabricação, importação, comercialização, rotulagem e controle desses produtos (ANVISA, 2022).

Ao fazê-lo, visa-se garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos disponíveis no mercado, promovendo a proteção da saúde dos usuários e a harmonização com padrões internacionais. Como órgão regulador responsável pela



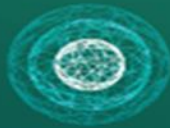
vigilância sanitária no país, a ANVISA desempenha um papel fundamental na criação de normas e regulamentos que visam garantir a segurança e a qualidade dos produtos para a saúde. A Resolução RDC nº 658 destaca-se como um instrumento normativo abrangente que estabelece diretrizes claras para a indústria, fornecedores e outros agentes envolvidos no setor (ANVISA, 2022).

Uma das principais metas da resolução é proteger a saúde dos usuários. Por meio da definição de requisitos técnicos rigorosos e diretrizes específicas, a RDC nº 658 busca assegurar que os produtos para a saúde não representem riscos desnecessários para os consumidores. Isso aumenta a confiança do público na eficácia e segurança dos produtos utilizados em tratamentos e procedimentos médicos, contribuindo para a promoção da saúde e o bem-estar dos pacientes. Além disso, a RDC nº 658 busca promover a harmonização com padrões internacionais (ANVISA, 2022).

Ao alinhar as regulamentações brasileiras com as melhores práticas adotadas em outros países, facilita-se o comércio internacional de produtos para a saúde, fortalecendo as relações comerciais e promovendo a cooperação em nível global. Essa harmonização incentiva a adoção de padrões elevados de qualidade e segurança, beneficiando tanto os usuários quanto as empresas envolvidas na cadeia de fornecimento (ANVISA, 2022).

A resolução também traz benefícios significativos para o setor empresarial. Ao estabelecer requisitos técnicos claros e diretrizes abrangentes, a RDC nº 658 proporciona um ambiente regulatório estável e previsível para as empresas que atuam no mercado de produtos para a saúde. Isso promove a segurança jurídica, estimula o investimento e fomenta a inovação, impulsionando o crescimento do setor e fortalecendo a competitividade das empresas brasileiras. Por fim, a implementação e o cumprimento efetivo da Resolução RDC nº 658 têm um impacto direto na vida dos pacientes e profissionais de saúde (ANVISA, 2022).

Ao garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos para a saúde, essa resolução contribui para a obtenção de melhores resultados clínicos, assegurando tratamentos confiáveis e seguros. Isso proporciona maior confiança aos profissionais de saúde no exercício de suas atividades e promove a saúde e o bem-estar da população em geral. Em resumo, a Resolução RDC nº 658 representa um marco regulatório essencial para o setor de produtos para a saúde no Brasil, com impacto direto na segurança dos usuários, na conformidade com padrões internacionais, no



desenvolvimento empresarial e nos resultados de saúde (ANVISA, 2022).

Sua implementação adequada é fundamental para garantir um ambiente regulatório robusto, que promova a qualidade e segurança dos produtos disponíveis no mercado brasileiro (ANVISA, 2022).

3 METODOLOGIA

A metodologia empregada é constituída de uma pesquisa bibliográfica e será realizada com auxílio do software StArt (State of the Art through Systematic Reviews) do Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software (LaPES) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

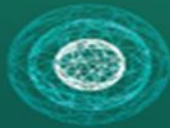
3.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Para a condução da revisão sistemática sobre o controle de qualidade na embalagem secundária na indústria farmacêutica, foram estabelecidos os seguintes procedimentos iniciais. Primeiramente, foram definidos critérios de busca nas bases de dados relevantes, incluindo a Science Direct e a Web of Science. Para direcionar a pesquisa, foram utilizadas palavras-chave específicas, como "controle de qualidade", "embalagem secundária" e "indústria farmacêutica". A fim de refinar ainda mais os resultados, foram empregados termos específicos, como "análise de material de embalagem" e "avaliação", variando os termos na língua inglesa e portuguesa.

Além disso, foram considerados critérios de idioma, priorizando artigos escritos em inglês. Com o objetivo de focar a revisão nos aspectos relevantes para a pesquisa, foram excluídas teses, dissertações e capítulos de livros. Na sequência, foram estabelecidos critérios de seleção com base no conteúdo desejado para a revisão bibliográfica, conforme detalhado na Tabela 1.

Tabela 1. "Strings" elaboradas para as bases de dados escolhidas.

Base de dados	Strings
Google Acadêmico	(TITLE-ABS-KEY ("Quality control" OR "Secondary Packaging" OR "Pharmaceutical Industry"))
Science Direct	(TITLE-ABS-KEY ("Quality control" OR "Secondary Packaging" OR "Pharmaceutical Industry"))



Especificamente, foram excluídos trabalhos que não abordassem dados relacionados ao controle de qualidade de embalagem secundária na indústria farmacêutica. Esses procedimentos iniciais permitiram direcionar a busca de forma a identificar os estudos relevantes que contribuirão para a revisão sistemática sobre o controle de qualidade de embalagem secundária na indústria farmacêutica, com enfoque na análise de materiais de embalagem.

Tabela 2. Critérios de inclusão (CI) e exclusão (CE) dos artigos.

Critérios de Inclusão (CI)	Critérios de exclusão (CE)
(I) Estudos que abordarem diretamente o controle de qualidade de embalagem secundária na indústria farmacêutica, com ênfase na análise de materiais de embalagem.	(E) Estudos que não abordarem diretamente o controle de qualidade na embalagem secundária na indústria farmacêutica, com ênfase na análise de materiais de embalagem. (E) Dissertação (E) Tese

Não houve restrições quanto à data de publicação dos artigos, mas foram obtidos apenas aqueles publicados entre 2007 e 2023. Na fase inicial da pesquisa, foram avaliados apenas os resumos e títulos para incluir ou excluir artigos que atendessem aos critérios de busca. Das publicações selecionadas, foram extraídas as informações relevantes presentes nas conclusões e resultados. Das publicações selecionadas, foram extraídas as informações relevantes presentes nas conclusões e resultados.

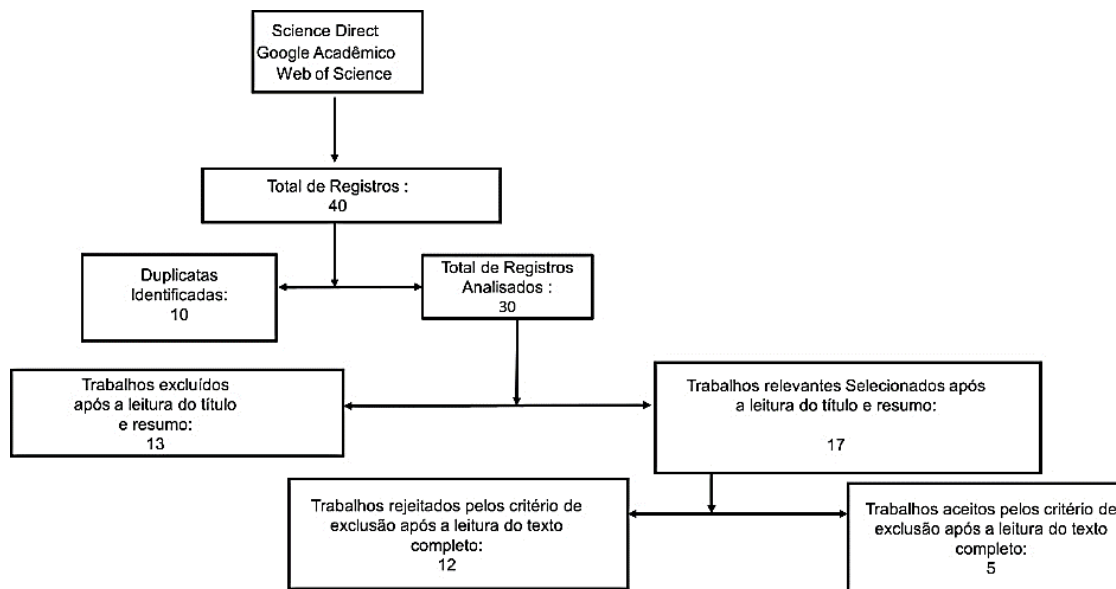
Além disso, observou-se também uma grande quantidade de artigos que abordassem dados relacionados ao controle de qualidade na embalagem primária na indústria farmacêutica, nos quais foram desconsiderados para este trabalho, visto que o objetivo é apenas o controle de qualidade na embalagem secundária na indústria farmacêutica.

4 DISCUSSÃO

A partir da pesquisa conduzida nas bases de dados mencionadas, foram identificados 30 registros, incluindo 25 artigos e 5 capítulos de livros, todos redigidos em língua inglesa. Não foram encontradas teses ou dissertações pertinentes à pesquisa. Dentre os registros, identificou-se a presença de 10 artigos duplicados, que foram

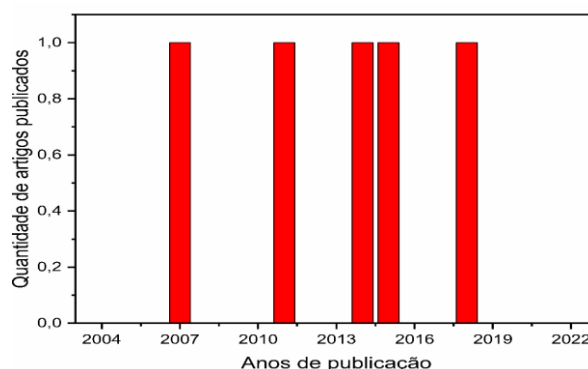
removidos. Em seguida, foi realizada a triagem dos títulos e resumos de cada trabalho, com a exclusão de 20 artigos que não se enquadraram no escopo da revisão. Por fim, foram analisados e sintetizados integralmente 10 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, resultando em um total de 5 artigos selecionados para a revisão.

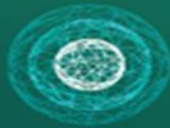
Figura 1. Fluxograma dos resultados de revisão.



Dos 5 artigos analisados, não se encontrou nenhuma predominância de revista publicada, entretanto observou-se uma diversidade de pesquisas em vários países, dentre eles Irã, Índia, Estados Unidos, Brasil e Malásia. Uma das principais dificuldades encontradas no trabalho, foi encontrar artigos que voltassem a aplicação de embalagens, dentre elas, primárias, secundárias e terciárias, para produtos farmacêuticos. Entretanto, notou-se uma grande quantidade de artigos de embalagens voltados para a área alimentícia. Na Figura 2 está representado, a quantidade de artigos selecionados por ano de publicação.

Figura 2. Gráfico da relação de publicações por ano dos artigos selecionados.



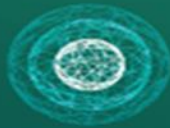


Ao analisar a Figura 2, observa-se que nos anos de 2007, 2014, 2015, 2011 e 2018 foram publicados apenas um artigo que se encaixassem com o tema proposto. Já nos demais anos, não notou-se artigos que se enquadrassem no tema proposto por este trabalho. Na Tabela 3 está representado os artigos selecionados, por data de publicação e a revista publicada.

Tabela 3. Relação de título dos artigos selecionados, data de publicação e revista publicada.

Título	Ano de publicação	Tipo de embalagem	Revista
Package Development of Pharmaceutical Products: Aspects of Packaging Materials Used for Pharmaceutical Products	2018	Primária, secundária e terciária	Dosage Form Design Parameters
Examining the Effect of Secondary Packaging on Microbial Penetration into Sterile Medical Device Trays	2014	Primária e secundária	Journal of Applied Packaging Research
Análise comparativa de embalagens secundárias e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng C. A. Meyer	2007	Secundária	Cad. Saúde Pública
Impact of Innovation Variables on Quality of Pharmaceutical Products Packaging	2015	Secundária	Journal of Applied Packaging Research
Eco Friendly Pharmaceutical Packaging Material	2011	Primária e secundária	World Applied Sciences Journal

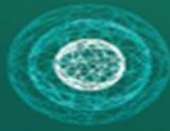
Segundo Meyer e colaboradores (2007) no artigo "Análise comparativa de embalagens secundárias e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng CA Meyer", nos quais, examinou as embalagens e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng. Os principais resultados mostraram que havia variações significativas na forma como as informações eram apresentadas nas embalagens e bulas. Embora a maioria das embalagens e bulas fornecesse informações essenciais sobre o medicamento, algumas apresentavam informações incompletas ou pouco compreensíveis. Isso indica a necessidade de melhorar a clareza e a completude das informações fornecidas aos usuários. Os autores do estudo destacaram a importância de garantir que as embalagens



secundárias e as bulas forneçam informações adequadas e precisas sobre o uso do Panax ginseng. Assim, tem-se que isso é fundamental para garantir a segurança e a eficácia do produto, bem como para permitir que os consumidores tomem decisões informadas. Em resumo, o estudo ressaltou a importância de melhorar a qualidade das embalagens e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng, a fim de fornecer informações claras e completas aos usuários.

Segundo Kassarjian e colaboradores (2014) O artigo " Examinando o efeito do secundário Embalagem sobre Penetração Microbiana em bandejas de dispositivos médicos estéreis investiga a influência da embalagem secundária na penetração de microrganismos em bandejas de dispositivos médicos estéreis. A contaminação microbiana desses dispositivos pode resultar em infecções nos pacientes, tornando essencial compreender como a embalagem secundária pode afetar a integridade da esterilidade. O estudo utiliza um método de ensaio para avaliar a penetração microbiana em bandejas de dispositivos médicos estéreis e examina diferentes tipos de embalagens secundárias, como filmes plásticos, papelão e materiais porosos. Os testes foram conduzidos em condições controladas de laboratório, simulando situações realistas de manuseio e transporte. Os resultados indicam que a escolha da embalagem secundária pode ter um impacto significativo na penetração microbiana nas bandejas de dispositivos médicos estéreis. Materiais porosos, como papelão, apresentaram maior potencial de permitir a entrada de microrganismos em comparação com filmes plásticos. Além disso, os métodos de selagem e fechamento da embalagem também desempenharam um papel importante na prevenção da penetração microbiana. Com base nos achados, os pesquisadores concluíram que a seleção adequada da embalagem secundária é crucial para manter a esterilidade dos dispositivos médicos. Eles recomendaram que os fabricantes considerem cuidadosamente os materiais e técnicas de embalagem a fim de minimizar o risco de contaminação microbiana durante o manuseio, transporte e armazenamento dos dispositivos médicos estéreis. Em resumo, o estudo resalta a importância da embalagem secundária na prevenção da penetração microbiana em dispositivos médicos estéreis. Os resultados destacam a necessidade de escolher materiais adequados e adotar métodos de selagem eficientes para garantir a esterilidade e a segurança dos dispositivos ao serem manuseados e transportados.

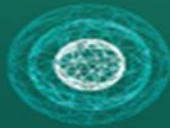
SINGH e colaboradores (2011) realizaram um estudo intitulado "Materiais de



Embalagem Farmacêutica Ecológica”, publicado no *World Applied Sciences Journal* em 2011. Os pesquisadores responsáveis pelo estudo são Anupama Singh, Pramod Kumar Sharma e Rishabha Malviya. O objetivo principal do estudo é abordar a crescente necessidade de materiais de embalagem farmacêutica ecologicamente corretos, que sejam seguros para o meio ambiente e sustentáveis. Os autores destacam que a indústria farmacêutica, tradicionalmente, utiliza uma variedade de materiais de embalagem que podem causar danos ao meio ambiente, como plásticos convencionais e metais.

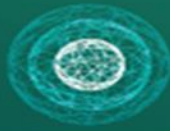
Os pesquisadores discutem as preocupações ambientais associadas aos materiais de embalagem convencionais, incluindo a decomposição lenta do plástico, a liberação de substâncias químicas tóxicas durante a produção e a má disposição dos resíduos de embalagens farmacêuticas. Eles enfatizam a importância de desenvolver materiais de embalagem mais amigáveis ao meio ambiente, capazes de reduzir o impacto ambiental negativo. No estudo, são apresentados diversos exemplos de materiais de embalagem alternativos e ecologicamente corretos que podem ser utilizados na indústria farmacêutica. Alguns desses exemplos incluem materiais biodegradáveis, como amido, celulose, quitosana e polímeros naturais. Os autores também discutem o uso de materiais reciclados e renováveis, como papel reciclado e plásticos biodegradáveis. Além disso, os pesquisadores abordam os desafios e as limitações relacionados ao uso de materiais de embalagem ecologicamente corretos na indústria farmacêutica. Eles mencionam preocupações relacionadas à estabilidade dos medicamentos, requisitos regulatórios, custos e disponibilidade desses materiais alternativos.

Amarji e colaboradores (2018) , estudaram sobre o Desenvolvimento de embalagens de produtos farmacêuticos: Aspectos dos materiais de embalagem utilizados para produtos farmacêuticos discute a importância do desenvolvimento de embalagens para produtos farmacêuticos e analisa os diferentes materiais utilizados nesse processo. O texto faz parte do livro “Dosage Form Design Parameters” e foi escrito por Amarji, Kulkarni, Deb, Maheshwari e Tekade, sendo publicado pela Academic Press em 2018. O artigo aborda a relevância das embalagens na indústria farmacêutica, enfatizando que elas desempenham um papel crucial na proteção dos produtos contra fatores externos que podem afetar sua qualidade, segurança e eficácia. Além disso, as embalagens também são responsáveis por fornecer informações aos



usuários, como instruções de uso, indicações e precauções. O texto discute uma variedade de materiais utilizados na fabricação de embalagens farmacêuticas, destacando suas características e propriedades. Entre os materiais abordados estão o vidro, plástico, alumínio, papel e cartão. Cada material é avaliado quanto à sua capacidade de proteger o produto contra a umidade, luz, oxigênio e contaminação microbológica. Também são discutidos aspectos relacionados à compatibilidade entre o produto e a embalagem, bem como a facilidade de uso e reciclagem dos materiais. Além disso, o artigo aborda os diferentes tipos de embalagens farmacêuticas, como frascos, blisters, seringas pré-enchidas e sistemas de liberação controlada. Cada tipo de embalagem é descrito quanto às suas características, vantagens e desvantagens, e exemplos de aplicação são fornecidos. Por fim, o artigo destaca a importância da regulamentação e diretrizes específicas para o desenvolvimento de embalagens farmacêuticas, a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos. A conformidade com as normas estabelecidas pelas autoridades regulatórias é essencial para a comercialização e distribuição dos produtos farmacêuticos.

Naghavi alhosseini e colaboradores (2015) realizaram um estudo sobre o Impacto das Variáveis de Inovação na Qualidade da Embalagem de Produtos Farmacêuticos publicado no *Journal of Applied Packaging Research* em 2015, abordando a influência das variáveis de inovação na qualidade da embalagem de produtos farmacêuticos. A pesquisa realizada pelos autores, Solmaz Sadat Naghavi Alhosseini, Habibollah Danai e Mehdi Nassaji Kamrani, teve como objetivo examinar o impacto dessas variáveis na melhoria da embalagem farmacêutica, que desempenha um papel fundamental na preservação, proteção e qualidade dos produtos. Para atingir seus objetivos, os pesquisadores conduziram uma revisão da literatura existente sobre o tema e também realizaram um estudo empírico. Durante essa análise, eles identificaram e analisaram diversas variáveis de inovação que podem afetar a qualidade da embalagem de produtos farmacêuticos. Os resultados obtidos evidenciaram a importância da inovação como um fator chave na melhoria da qualidade da embalagem. O uso de materiais de embalagem avançados, a implementação de tecnologias inovadoras no processo de embalagem e a adoção de designs criativos foram identificados como elementos determinantes para aprimorar a qualidade da embalagem de produtos farmacêuticos. Além disso, o estudo também ressaltou a relevância da conformidade regulatória na indústria farmacêutica. A embalagem de produtos



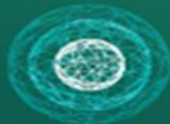
farmacêuticos deve cumprir rigorosos requisitos regulatórios, visando garantir a segurança e a eficácia dos produtos. Em suma, o artigo destaca a importância da inovação na otimização da qualidade da embalagem de produtos farmacêuticos. As conclusões obtidas podem ser de grande utilidade para profissionais da indústria farmacêutica, pesquisadores e demais interessados em aprimorar a qualidade e a segurança dos produtos por meio de inovações no processo de embalagem.

Os artigos analisados abordam diferentes aspectos relacionados à embalagem de produtos farmacêuticos, mas apresentam temas em comum. A qualidade e a adequação das embalagens são questões centrais discutidas em todos os artigos. No artigo de Meyer e colaboradores (2007), a pesquisa se concentra na análise comparativa das embalagens e bulas de medicamentos contendo *Panax ginseng*.

Os resultados destacam a importância de fornecer informações claras e completas aos usuários, visando garantir a segurança e a eficácia do produto. O estudo de Kassarian e colaboradores (2014) examina a influência da embalagem secundária na penetração microbiana em dispositivos médicos estéreis. A pesquisa destaca a importância da seleção adequada da embalagem secundária e dos métodos de selagem para manter a esterilidade dos dispositivos médicos e prevenir a contaminação microbiana.

O artigo de Singh e colaboradores (2011) discute a necessidade de materiais de embalagem farmacêutica ecologicamente corretos, que sejam seguros para o meio ambiente e sustentáveis. Os pesquisadores destacam os impactos ambientais negativos dos materiais de embalagem convencionais e apresentam alternativas mais amigáveis ao meio ambiente, como materiais biodegradáveis e reciclados. O estudo de Amarji e colaboradores (2018) discute a importância do desenvolvimento de embalagens para produtos farmacêuticos. Os autores analisam os diferentes materiais utilizados nas embalagens, avaliando suas propriedades de proteção e sua compatibilidade com o produto.

Além disso, são abordados diferentes tipos de embalagens farmacêuticas e a importância da regulamentação nesse processo. O artigo de Naghavi alhosseini e colaboradores (2015) destaca a influência das variáveis de inovação na qualidade da embalagem de produtos farmacêuticos. Os resultados ressaltam a importância da inovação, tanto em termos de materiais avançados de embalagem quanto de tecnologias e designs criativos, para aprimorar a qualidade das embalagens



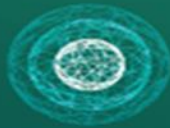
farmacêuticas.

Assim então, tem-se que os artigos analisados compartilham a preocupação com a qualidade e adequação das embalagens de produtos farmacêuticos. Eles destacam a importância de fornecer informações claras e completas aos usuários, manter a esterilidade dos dispositivos médicos, utilizar materiais ecologicamente corretos, considerar a inovação no desenvolvimento das embalagens e cumprir os requisitos regulatórios. Esses aspectos são essenciais para garantir a segurança, a eficácia e a sustentabilidade dos produtos farmacêuticos.

Além dos temas em comum mencionados anteriormente, os artigos também abordam a importância da conformidade regulatória na indústria farmacêutica em relação às embalagens. No artigo de Singh et al. (2011), é destacada a necessidade de desenvolver materiais de embalagem que atendam aos requisitos regulatórios e normas estabelecidas pelas autoridades competentes. A conformidade regulatória é fundamental para garantir a segurança dos produtos farmacêuticos e a proteção dos consumidores.

Os materiais de embalagem devem ser avaliados quanto à sua estabilidade, segurança de contato com o produto e conformidade com as diretrizes específicas da indústria. O estudo de Amarji et al. (2018) também ressalta a importância da regulamentação no desenvolvimento de embalagens farmacêuticas. As embalagens devem cumprir normas específicas, como os padrões de qualidade e segurança estabelecidos por agências regulatórias, como a FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos e a EMA (European Medicines Agency) na União Europeia. A conformidade com essas diretrizes é essencial para a comercialização e distribuição dos produtos farmacêuticos.

No estudo de Naghavi alhosseini et al. (2015) destaca que a conformidade regulatória também se relaciona com a garantia da qualidade da embalagem. Os materiais, tecnologias e designs inovadores devem estar em conformidade com os padrões regulatórios, a fim de assegurar que a embalagem seja capaz de preservar a integridade, estabilidade e eficácia dos produtos farmacêuticos ao longo de sua vida útil. Portanto, a conformidade regulatória é um aspecto transversal a todos os artigos, evidenciando a importância de cumprir as normas estabelecidas para garantir a segurança, eficácia, qualidade e sustentabilidade das embalagens de produtos farmacêuticos.



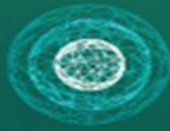
Outro tema comum abordado nos artigos é a importância da segurança dos produtos farmacêuticos em relação às embalagens. No estudo de Meyer et al. (2007), foi destacada a necessidade de melhorar a clareza e a completude das informações fornecidas nas embalagens e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng. Isso é fundamental para garantir a segurança dos usuários, permitindo que eles tomem decisões informadas sobre o uso correto e seguro desses medicamentos. Informações incompletas ou pouco compreensíveis podem levar a erros de administração e consequências adversas para os pacientes.

O artigo de Kassarian et al. (2014) também enfatiza a importância da embalagem secundária na prevenção da penetração microbiana em dispositivos médicos estéreis. A contaminação microbiana desses dispositivos pode resultar em infecções nos pacientes, comprometendo sua segurança e bem-estar. A escolha adequada dos materiais de embalagem e dos métodos de selagem e fechamento desempenha um papel crucial na prevenção da entrada de microrganismos e na manutenção da esterilidade dos dispositivos médicos.

Tem-se também que o estudo de Naghavi alhosseini et al. (2015) destaca que a inovação na embalagem de produtos farmacêuticos pode contribuir para a melhorada qualidade, preservação e proteção dos produtos, evitando riscos à segurança dos pacientes. O uso de materiais avançados, tecnologias inovadoras e designs criativos pode ajudar a prevenir adulterações, proteger contra fatores externos que podem afetar a qualidade dos produtos e garantir a integridade dos medicamentos. Outro tema comum abordado nos artigos é a importância da segurança dos produtos farmacêuticos em relação às embalagens.

No estudo de Meyer et al. (2007), foi destacada a necessidade de melhorar a clareza e a completude das informações fornecidas nas embalagens e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng. Isso é fundamental para garantir a segurança dos usuários, permitindo que eles tomem decisões informadas sobre o uso correto e seguro desses medicamentos. Informações incompletas ou pouco compreensíveis podem levar a erros de administração e consequências adversas para os pacientes.

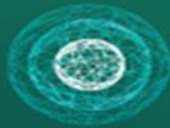
O artigo de Kassarian et al. (2014) também enfatiza a importância da embalagem secundária na prevenção da penetração microbiana em dispositivos médicos estéreis. A contaminação microbiana desses dispositivos pode resultar em infecções nos pacientes, comprometendo sua segurança e bem-estar. A escolha adequada dos



materiais de embalagem e dos métodos de selagem e fechamento desempenha um papel crucial na prevenção da entrada de microrganismos e na manutenção da esterilidade dos dispositivos médicos. Além disso, o estudo de Naghavi alhosseini et al. (2015) destaca que a inovação na embalagem de produtos farmacêuticos pode contribuir para a melhoria da qualidade, preservação e proteção dos produtos, evitando riscos à segurança dos pacientes. O uso de materiais avançados, tecnologias inovadoras e designs criativos pode ajudar a prevenir adulterações, proteger contrafatos externos que podem afetar a qualidade dos produtos e garantir a integridade dos medicamentos.

Outro aspecto comum nos artigos é a preocupação com a sustentabilidade ambiental das embalagens farmacêuticas. No estudo de Singh et al. (2011), é destacada a necessidade de desenvolver materiais de embalagem farmacêutica ecologicamente corretos. A indústria farmacêutica tradicionalmente utiliza materiais, como plásticos convencionais e metais, que podem causar danos ao meio ambiente devido à sua decomposição lenta e à liberação de substâncias químicas tóxicas durante a produção. Os pesquisadores enfatizam a importância de reduzir o impacto ambiental negativo por meio do uso de materiais biodegradáveis, como amido, celulose, quitosana e polímeros naturais, além do uso de materiais reciclados e renováveis. O artigo de Amarji et al. (2018) também aborda os diferentes materiais utilizados na fabricação de embalagens farmacêuticas, como vidro, plástico, alumínio, papel e cartão. Ao discutir esses materiais, são consideradas suas propriedades e capacidades de proteção contrafatos ambientais, como umidade, luz, oxigênio e contaminação microbológica. Além disso, o texto menciona a facilidade de reciclagem dos materiais como um fator importante a ser considerado para reduzir o impacto ambiental. Portanto, tanto o estudo de Singh et al. (2011) quanto o de Amarji et al. (2018) enfatizam a necessidade de adotar práticas mais sustentáveis na indústria farmacêutica por meio do desenvolvimento e uso de materiais de embalagem ecologicamente corretos. Isso contribuiria para a redução do impacto ambiental negativo, como a produção de resíduos não biodegradáveis e o consumo excessivo de recursos naturais.

Em suma, os artigos apontam para a importância da sustentabilidade ambiental no contexto das embalagens farmacêuticas. Considerar o impacto ambiental dos materiais e adotar práticas de embalagem mais amigáveis ao meio ambiente são aspectos cruciais para uma indústria farmacêutica mais responsável e sustentável. Essas



preocupações visam minimizar os efeitos negativos no ecossistema e promover a preservação do meio ambiente para as gerações futuras.

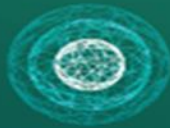
Dentro das indústrias existe um setor onde os envolvidos executam projetos de artes e layouts dentro das normas dos órgãos e a suas regulamentações. As embalagens devem ser desenvolvidas de acordo com a formulação dos medicamentos produzidos nas indústrias, seja ela similar, genérica, controlada ou patenteada. Elas devem possuir as tarjas de acordo com as suas referenciais e princípios ativos, indicando cores (preta, vermelha, amarela) e com necessidade ou não de um profissional da saúde. A partir de todos os fatos mencionados, percebe-se que a embalagem apresenta um valor que vai muito além da sua aparência. Mais do que isso, fica entendido que a embalagem é indispensável para que o produto farmacêutico mantenha todas as suas características intactas antes, durante e após utilização do medicamento. E para isso acontecer, inúmeros são os procedimentos a serem tomados, desde a escolha do melhor tipo de material de embalagem até a formulação pronta baseada nos regulamentos legislativos e com base em um estudo de estabilidade muito bem desenhado.

Nesse ponto de preparação do produto, vale ressaltar a importância que a indústria farmacêutica possui, apresentando papel atuante na realização de pesquisas, fabricações e posteriormente a comercialização dos medicamentos. A indústria também tem o importante papel de vigiar a execução das legislações e demais metodologias internas, no intuito de ajudar a desenvolver os produtos farmacêuticos com responsabilidades bem determinadas.

E diante de uma tecnologia tão avançada no que se refere à fabricação e posterior utilização das embalagens, fica evidente o quanto o material plástico vem se destacando na utilização dos produtos farmacêuticos. Conclui-se dessa forma que nos últimos anos vem se notando o crescimento na indústria de plástico e que por esse panorama vem se sobressaindo no setor de embalagens em relação aos demais materiais como o vidro, por exemplo, devido às características como maior flexibilidade, custo acessível, diversas formas, estruturas e principalmente pela manutenção da estabilidade do medicamento.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos artigos, podemos concluir que a qualidade e a clareza das



embalagens e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng são de extrema importância para fornecer informações adequadas aos usuários. É essencial garantir que todas as informações essenciais sobre o medicamento sejam apresentadas de forma completa e compreensível, a fim de promover a segurança e a eficácia do produto, além de permitir que os consumidores tomem decisões baseado em informações técnicas e científicas. Além disso, os estudos destacaram a relevância da embalagem secundária na preservação da esterilidade de dispositivos médicos.

A escolha adequada dos materiais e técnicas de embalagem desempenham um papel crucial na prevenção da penetração microbiana. Materiais porosos, como papelão, apresentaram maior potencial de permitir a entrada de microrganismos em comparação com filmes plásticos. Portanto, os fabricantes devem considerar cuidadosamente os materiais e os métodos de selagem para minimizar o risco de contaminação microbiana durante o manuseio, transporte e armazenamento dos dispositivos médicos estéreis. Outra conclusão importante é a necessidade de desenvolver materiais de embalagem farmacêutica ecologicamente corretos.

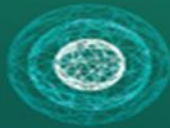
Os materiais convencionais utilizados na indústria farmacêutica, como plástico e metais, podem causar danos ao meio ambiente devido à sua decomposição lenta e à liberação de substâncias químicas tóxicas. Portanto, é fundamental buscar alternativas mais sustentáveis, como materiais biodegradáveis, reciclados e renováveis, a fim de reduzir o impacto ambiental negativo da indústria farmacêutica. Por fim, os estudos ressaltam a importância da inovação na otimização da qualidade da embalagem de produtos farmacêuticos.

A implementação de materiais avançados, tecnologias inovadoras e designs criativos contribui para aprimorar a proteção, a preservação e a segurança dos produtos. Além disso, a conformidade regulatória desempenha um papel fundamental na indústria farmacêutica, garantindo que as embalagens atendam a rigorosos requisitos regulatórios, resultando em produtos de qualidade, seguros e eficazes.

REFERÊNCIAS

AMARJI, B., et al. Package development of pharmaceutical products: Aspects of packaging materials used for pharmaceutical products. In: **Dosage Form Design Parameters**. Academic Press, p. 521-552, 2018.

AURICCHIO, Mariangela Tirico; BATISTIC-LONGATTO, Mônica Arcon; NICOLETTI,



Maria Aparecida. Análise comparativa de embalagens secundárias e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng CA Meyer. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 2295-2304, 2007.

BARATEIRO, W. F. **Guia de Embalagens**. 15 p., 2013. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/7335070-Guia-de-embalagens-abril-2013.html>>. Acessado em 27 mai. 2023.

BRANDÃO, A. C. C. **O sistema de gestão da qualidade e sua importância na indústria farmacêutica**. Disponível em: <<http://pfarma.com.br/farmacaceuticoindustrial/152-o-sistema-de-gestao-da-qualidade-e-sua-importancia-na-industriafarmaceutica.html>>. Acessado em 27 mai. 2023.

BRASIL. **Resolução Específica - RE nº 01, 29 Julho 2005**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RE_01_2005_SUP.pdf/02d99054-f436-4100-a1ed-7b0616d21ad>. Acesso em: 27 mai. 2023.

BRASIL. **Conceitos e Definições - Anvisa**, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes>. Acesso em: 27 mai. 2023.

DUTRA, V. C. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Rio de Janeiro, 2013.

FEIGENBAUM, A.V. **Total quality control: achieving productivity, Market penetration and advantage in the global economy**. New York; London: McGraw- Hill Higher Education; McGraw-Hill, 2005.

GALDINO, T. R.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, Maringá, Paraná, v. 20, n. 2, p. 97-103, 2014.

JORGE, N. **Embalagem para alimentos**. São Paulo: Cultura Acadêmica: Universidade Estadual Paulista, Pró-reitora de Graduação. 2013.

LACHMAN, L.; LIEBERMEN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 1. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, v. 2, 1017p., 2001

KASSARJIAN, Ondrea Kassarjian et al. Examining the effect of secondary packaging on microbial penetration into sterile medical device trays. **Journal of Applied Packaging Research**, v. 6, n. 1, p. 2, 2014.

MORAES, N. **O papel e funções da embalagem**. 2014. Disponível em: <https://www.trabalhosgratuitos.com/Outras/Diversos/Logistica-486632.html> Acesso em 27 mai. 2023.

MORAES, M. V. **Boas práticas de fabricação de medicamentos: uma análise sobre suas determinantes e o cenário brasileiro de cumprimento de seus requisitos**. 2018. 104 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília. Brasília, 2018.



NAGHAVI ALHOSSEINI, S. S.; DANAI, H.; NASSAJI KAMRANI, M. Impact of Innovation Variables on Quality of Pharmaceutical Products Packaging. **Journal of Applied Packaging Research**, v. 7, n. 3, p. 1, 2015.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, Paraná, v. 20, n. 2, p.97-103, 2014.

SAMPAIO, D.V.C. **Embalagem: funções e valores na logística**. 2015.

SINGH, Anupama; SHARMA, Pramod Kumar; MALVIYA, Rishabha. Eco friendly pharmaceutical packaging material. **World Applied Sciences Journal**, v. 14, n. 11, p. 1703-1716, 2011.

TRINDADE, M. T.; FERRAZ, M. A.; FRANCO, A. J.; DINIZ, R. S. Controle e garantia de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Científica Univiçosa**, v. 10, n. 1, 2018.

WATSON, L. **O que são embalagens?** Disponível em: <https://prezi.com/d-ottsvkvxwk/o-que-sao-embalagens/>. Acesso em 27 mai. 2023.