

# ANÁLISE FARMACOPÉICA DE COMPRIMIDOS DE DAPIRONA COM DATA DE VALIDADE EXPIRADA

FURTADO, Bruna Brasil Rodrigues<sup>1</sup>  
FARIÑA, Luciana Oliveira<sup>2</sup>

## RESUMO

Medicamentos são bens sociais de grande importância e utilização pela população brasileira. Isso também é evidenciado pelas elevadas taxas de automedicação praticadas, exigindo um olhar atento e sensível pra a população, principalmente a de menor poder aquisitivo e instrução educacional formal. A prática de estocagem de medicamentos em domicílio é um problema de saúde pública, pois leva ao acúmulo de medicamentos e suas sobras, aumentando o risco de problemas relacionados a medicamentos, como efeitos adversos e interações medicamentosas. Outro risco, é a utilização de medicamentos com validade expirada, guardados por muito tempo e utilizados de forma irracional, considerando apenas as características organolépticas do produto. Para evidenciar esse problema, realizou-se essa pesquisa com comprimidos de dipirona com data de validade expirada, utilizando a metodologia preconizada na Farmacopéia Brasileira. Foram realizadas análises de identificação, determinação do peso, dureza, friabilidade, desintegração, determinação de água e doseamento da dipirona. As análises demonstraram que quando armazenados de forma adequada, os comprimidos de dipirona com validade expirada apresentaram resultados satisfatórios em todas as análises físicas, exceto, o doseamento, demonstrando que é o conjunto de aspectos físico-químicos que garante a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Farmacopeia Brasileira, Uso de Medicamentos, Anti-inflamatórios não-esteroides.

## PHARMACOPEIC ANALYSIS OF DIPYRONE TABLETS WITH EXPIRED EXPIRATION DATE

### ABSTRACT

Medicines are important social welfare of great importance and use by the Brazilian population. This is also evidenced by the high rates of self-medication practiced, requiring a careful and sensitive look at the population, especially those with less purchasing power and formal educational instruction. The practice of stocking medicines at home is a public health problem, as it leads to the accumulation of drugs and their leftovers, increasing the risk of drug-related problems, such as adverse effects and drug interactions. Another risk is the use of expired medicines, stored for a long time and used irrationally, considering only the organoleptic characteristics of the product. To highlight this problem, this research was carried out with dipyrone tablets with an expired date, using the methodology recommended in the Brazilian Pharmacopoeia. Identification, weight determination, hardness, friability, disintegration, water determination and dipyrone assays were performed. The analyzes showed that when properly stored, the expired dipyrone tablets showed satisfactory results in all physical analyzes, except for the dosage, demonstrating that it is the set of physical-chemical aspects that guarantees the quality, safety and efficacy of the product. Medicine.

**KEYWORDS:** Brazilian Pharmacopoeia, Drug Utilization, Non-steroidal.

## 1. INTRODUÇÃO

Medicamentos são importantes bens sociais, de alta utilização pela população brasileira é influenciada por vários fatores, como o aumento da expectativa de vida da população e consequente aumento de doenças crônicas. Esse aspecto associado à veiculação de propagandas de medicamentos

---

<sup>1</sup> Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná. E-mail: [brunabelatrizbrasil@hotmail.com](mailto:brunabelatrizbrasil@hotmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. E-mail: [luleal32@yahoo.com.br](mailto:luleal32@yahoo.com.br)

isentos de prescrição em diversos meios de comunicação, a persistência do hábito de manter farmacinhas caseiras e a crença de que medicamentos resolvem tudo, contribuem para a prática de automedicação (ARRAIS *et al*, 2016).

Prática bastante comum em todos os estratos sociais e faixas etárias, a automedicação nada mais é que a administração de medicamentos em si ou em terceiro por conta própria ou após indicação de leigos (vizinhos, parentes, conhecidos, etc.) para a cura de doenças ou resolução de sintomas sem passar por um profissional de saúde habilitado, destacando-se dentre estes sintomas e doenças: dores de cabeça, dores de garganta, resfriados e gripes (CORREIA, TRINDADE E ALMEIDA, 2019).

Sobras de tratamentos anteriores, alteração no tratamento ou mudança de dosagem, ou a compra irracional de medicamentos livres de receita, óbito do paciente, falta de adesão ou abandono do tratamento, excesso de oferta ou prescrição excessiva acabam causando o fenômeno da estocagem de medicamentos em domicílio, principalmente pelo elevado custo que muitos medicamentos possuem e, o indivíduo por receio de ter que voltar a utilizar aquele determinado medicamento, guarda para o futuro (CONSTANTINO *et al*, 2020).

Este é um problema de saúde pública que deve ser desestimulado para minimizar possíveis agravos para a população, pois verifica-se que muitas vezes, o descarte dessas sobras é inadequado (através do esgoto ou lixo comum) ou ainda, é armazenado para uso futuro em condições inadequadas (como exposição a altas temperaturas ou ambientes úmidos) que podem comprometer a qualidade, segurança e eficácia do medicamento e, quando necessário seu consumo, muitas vezes não é avaliada a validade e o aspecto do medicamento, ocasionando o mau uso do mesmo ( CONSTANTINO *et al*, 2020; SCHINDLER *et al*, 2015).

A dipirona é um dos medicamentos mais vendidos no Brasil devido a sua acessibilidade, baixo custo e tratar um dos sintomas que se deseja alívio imediato: a dor. Como antiinflamatório não esteroide (AINE), seu efeito é fraco; entretanto, é um potente analgésico e antipirético, sendo indicado para cefaléias, neuralgias, dores reumáticas, cólicas renais e pós-operatório (SCHINDLER *et al*, 2015).

Apesar das controvérsias envolvendo o medicamento em alguns países da Europa e Estados Unidos (onde foi proscrito), no Brasil é considerado um medicamento seguro em comparação com outros medicamentos com ação farmacológica similar, apresentando garantia e eficácia necessária para continuar sua comercialização no país como medicamento isento de prescrição médica (MIP), estar constantemente na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), incluindo a edição de 2020, em três formas farmacêuticas distintas (comprimido, solução injetável e solução oral). Além disso, é um dos medicamentos recomendados no manejo farmacoterapêutico da dengue (SCHINDLER *et al*, 2015; BRASIL, 2019; BRASIL, 2009).

O controle de qualidade utilizando-se os métodos preconizados por compêndios oficiais farmacêuticos como a Farmacopéia Brasileira contribuem na análise da qualidade de um medicamento que, mais que um atributo comercial, no caso de medicamentos, trata-se também de um atributo ético, legal e moral, constituindo-se etapa imprescindível para a disponibilização do medicamento para o mercado consumidor com condições que garantam segurança, eficácia e a qualidade do produto durante todo o período da validade. (ABIDO, KNORST, 2014).

Considerando-se a relevância do medicamento para a Saúde Pública brasileira e a possibilidade de emprego da metodologia padronizada para garantir a qualidade de comprimidos em toda a validade do mesmo, verificando seus aspectos durante a viabilidade do mesmo, o objetivo do presente trabalho foi verificar a qualidade de comprimidos de dipirona com a validade expirada, onde buscou-se determinar quais aspectos são alterados após a expiração da validade, determinando os potenciais riscos quando da administração pela população por esse medicamento.

## **2. METODOLOGIA**

As análises foram realizadas nos laboratórios de Química e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade Assis Gurgacz, da cidade de Cascavel (PR)

Foram analisados 80 comprimidos de 500 mg de dipirona provenientes da empresa Farmasa com data de validade de setembro de 2007, adquiridos para realização de atividades práticas da disciplina de Tecnologia Farmacêutica do curso de Farmácia do Centro Universitário Assis Gurgacz. Os comprimidos estavam armazenados em suas embalagens originais, em armário com controle de umidade e temperatura, afastado de fontes de calor e umidade.

Foram seguidas as metodologias preconizadas pela Farmacopéia Brasileira 6ª edição (FB VI – 2019), sendo todos realizados em triplicata, compreendendo os testes de identificação, determinação de peso, dureza, friabilidade, desintegração, determinação de água e doseamento de dipirona.

Para a identificação foi realizado o teste A descrito na monografia da dipirona que é baseado na reação da coloração entre a dipirona e o peróxido de hidrogênio.

Para a determinação de peso utilizou-se em todas as pesagens a balança analítica AY 220 da marca Shimadzu. Para cada repetição usou-se 20 comprimidos, totalizando 60 comprimidos para pesagem.

Determinou-se a dureza utilizando o durômetro 298-AT da Nova Ética. Para cada repetição utilizou-se 05 comprimidos, totalizando 15 comprimidos para toda a metodologia.

Para se efetuar o teste da friabilidade, foi utilizado o friabilômetro EF 1W da Electrolab.

Para o teste de desintegração, utilizou-se o aparelho de desintegração ED- 2L da Electrolab.

Utilizou-se 20 comprimidos em cada repetição, devendo-se pesar os comprimidos antes de inseri-los no aparelho e pesá-los após o procedimento, efetuando-se os cálculos.

Para a determinação de água nos comprimidos utilizou-se o método de perda por dessecação em estufa.

Para a realização do doseamento, utilizou-se solução de iodo SV 0,05M padronizada com trióxido de arsênio. A mesma foi armazenada em frasco âmbar, hermeticamente fechado.

Ainda foi realizada análise da embalagem dos comprimidos a olho nu.

Os resultados de todos os testes foram submetidos à análise estatística descritiva, realizados pelo *Microsoft Excel 2010*<sup>®</sup>. As análises realizadas foram média (X), desvio padrão (S) e coeficiente de variação (CV).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi seguida a identificação descrita como “A” na monografia da dipirona. Após adicionar peróxido de hidrogênio 30%, os comprimidos deveriam desenvolver coloração azul, desaparecendo rapidamente, passando a vermelho intenso. Os resultados obtidos foram considerados satisfatórios, analisando-se que o resultado obtido foi igual ao proposto pela Farmacopeia Brasileira.

Os resultados referentes à determinação de peso estão descritos na tabela 1:

Tabela 1 – Determinação de Peso de comprimidos de Dipirona 500 mg e análise estatística.

REPETIÇÃO	MÉDIA (mg)	DESVIO PADRÃO (mg)	CV (95%)	I.V.(%)
1 <sup>a</sup>	595,4	0,00629	1,05	0,029
2 <sup>a</sup>	597,9	0,0087	1,45	0,041
3 <sup>a</sup>	592,3	0,0058	0,98	0,022

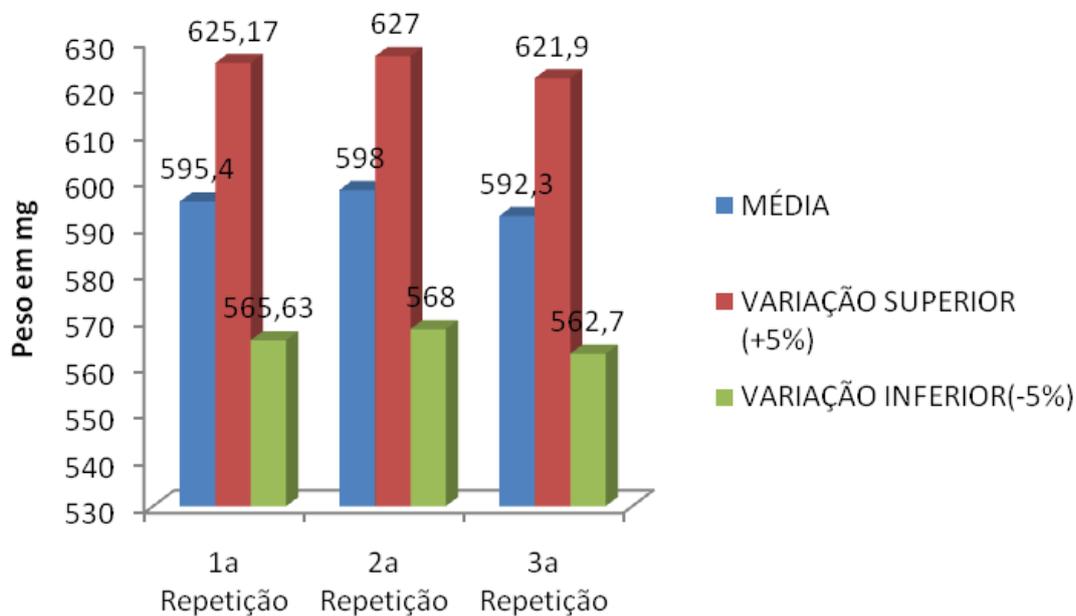
Fonte: Dados da Pesquisa

É desejável um coeficiente de variação (CV) de até 6%, apesar de a Farmacopeia Brasileira não exigir um limite máximo. Isso é importante para garantir a uniformidade do produto oferecido a população, de modo que a mesma obtenha produtos mais uniformes no peso, aumentando desse modo a probabilidade dos mesmos serem quimicamente semelhantes (DIOGO, 2003).

A partir dos dados da tabela 1 verifica-se que a análise estatística dos dados demonstrou que os comprimidos correspondiam de forma satisfatória às exigências da Farmacopeia Brasileira.

Ainda analisando o parâmetro de determinação do peso médio, podemos ainda analisar a variação dos comprimidos, conforme apresentado na figura 1:

Figura 1 – Estimativas das variações máxima e mínima que a determinação dos pesos médios dos comprimidos de dipirona 500 mg deveriam estar inseridos:



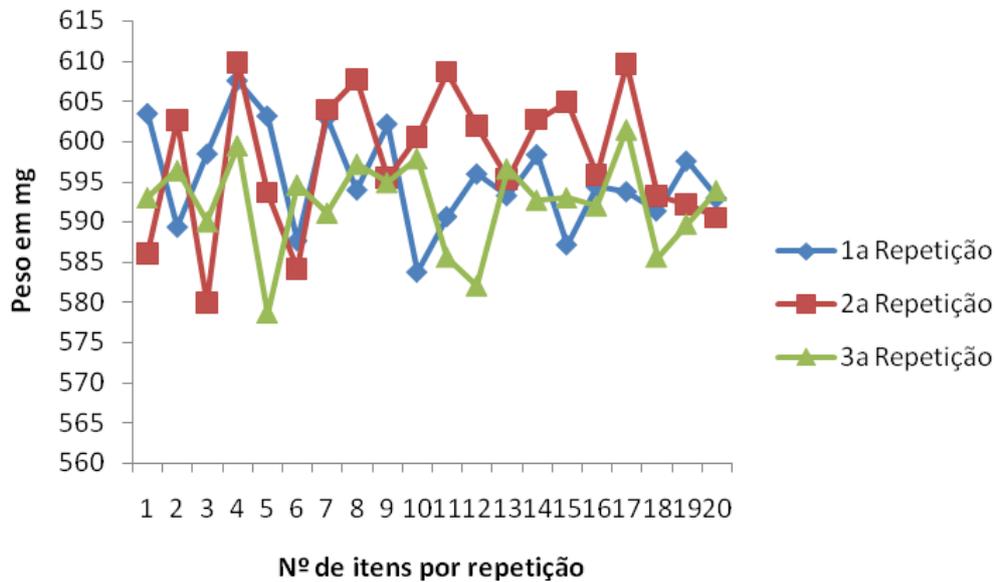
Fonte: Dados da Pesquisa

A variação do peso médio dos comprimidos de dipirona 500 mg ficou estipulada em 5% (para mais ou para menos), pois de acordo com a Farmacopeia Brasileira comprimidos com peso médio superior a 300 mg devem aceitar essa margem de variação. Comprimidos com pesos médios inferiores podem ter variação de até 10% (FB VI, 2019).

A figura 1 apresenta os valores de peso em que os comprimidos obtidos, assim como as variações máxima e mínima que poderiam apresentar a partir do cálculo da média. Essa análise é muito importante, pois a partir dela verifica-se a qualidade do processo produtivo, pois indica a homogeneidade das unidades de um mesmo lote (NASCIMENTO *et al*, 2016).

A Farmacopeia Brasileira estipula limite máximo de 2 comprimidos no total das análises por repetição. A figura 2 apresenta o resultado da análise de todas as repetições (1ª, 2ª e 3ª) com seus 20 itens:

Figura 2 – Variância dos dados na determinação de peso médio de comprimidos de 500 mg de dipirona:



Fonte: Dados da Pesquisa

Comparando-se os dados do gráfico 2 com o gráfico 1, conclui-se que os resultados para determinação do peso médio foram satisfatórios para o produto. Pois verifica-se que nenhum ultrapassou a variação superior de cada repetição (que sempre esteve acima de 620 mg), e também verifica-se que nenhum esteve abaixo do limite inferior (que sempre esteve abaixo de 570 mg). Pode-se observar ainda que o conjunto de dados ficou bem agrupado, indicando uma uniformidade dos dados.

Resultados semelhantes foram obtidos por Mariano *et al* (2015) em Montes Belos – GO e Lanna *et al* (2013) em Muriaé – MG em comprimidos de dipirona genéricos, similares e o de referência, demonstrando um processo de qualidade satisfatória na fabricação desses comprimidos por diversas indústrias farmacêuticas.

O peso do comprimido garante ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, uma vez que gera menor dosagem e o comprimido não produz a ação terapêutica esperada, ou maior dosagem, o que acelera o aparecimento de efeitos adversos e causam mal estar ao paciente (MOISÉS, 2005).

As demais análises de características do medicamento foram agrupadas na tabela 2:

Tabela 2 – Análises de Características de Comprimidos de Dipirona 500 mg

<b>Ensaio</b>	<b>Especificação</b>	<b>Resultado (média)</b>
<b>Dureza</b>	Mínimo aceitável 30 N ou 3kgf.	19, 54 ± 8,00 kgf
<b>Friabilidade</b>	Perda inferior a 1,5% do seu peso.	0,011% ± 0,014%
<b>Desintegração</b>	Limite de tempo de desintegração para comprimidos 30 minutos	5'15'' ± 0,56'

Fonte: Dados da Pesquisa

Através dos dados contidos na tabela 2 verifica-se que os comprimidos estavam em conformidade com a Farmacopeia. As análises de características do medicamento, como desintegração e friabilidade contribuem não somente para análise das condições da compressibilidade, das matérias-primas, do armazenamento, entre outros fatores que vão contribuir decisivamente para a qualidade do produto final (MÓISES, 2005).

A dureza é um parâmetro de qualidade de comprimidos que afetam a friabilidade, a desintegração e, conseqüentemente, na biodisponibilidade de um medicamento. Valores acima dos preconizados pela legislação indicam descalibração das punções da máquina de compressão para a fabricação de comprimidos, justificando a exigência legal de programas de calibração e validação periódicos de equipamentos e processos para a produção de medicamentos (COLOMBO *et al*, 2016)

Os resultados obtidos para os parâmetros de dureza, friabilidade e desintegração foram mais satisfatórios do que os estudos de Melo *et al* (2006) para comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg. Lanna *et al* (2013) obtiveram resultados em conformidade para dureza e desintegração em comprimidos de dipirona 500 mg de referência, genérico e similar.

No teste de friabilidade, Lanna *et al* (2013) obtiveram resultados insatisfatórios nesse parâmetro para comprimidos de dipirona 500 mg de referência, genérico e similar que foram adquiridos no mesmo estabelecimento farmacêutico na cidade de Muriaé – MG, podendo ser influência do processo de fabricação dos medicamentos, friabilômetro utilizado para análise de friabilidade, mas também da qualidade de armazenamento na farmácia onde foram adquiridos. A alta friabilidade de formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos, indicam perda de princípio ativo da formulação quando submetidos a choques mecânicos, desde os processos industriais envolvidos na produção de medicamentos, até ações do cotidiano como o armazenamento no local de dispensação e o manuseio pelo paciente (SCHINDLER *et al*, 2015; COLOMBO *et al*, 2016).

O armazenamento é a etapa na Assistência Farmacêutica que garante a qualidade e a guarda segura dos medicamentos em estabelecimentos de saúde, constituindo-se de uma série de etapas que envolvem o recebimento, a estocagem, a segurança (contra danos físicos, roubos e furtos), a

conservação o controle de estoque e a entrega. Sabe-se que condições inadequadas de armazenamento podem comprometer a qualidade do medicamento, por fatores como umidade, temperatura e luminosidade inadequadas (MARIANO *et al*, 2015).

A Farmacopeia Brasileira determina que para o teste de desintegração de comprimidos o tempo máximo para a desintegração dos mesmos é de 30 minutos. As análises demonstraram que o tempo médio de desintegração do produto foi de 5,24 minutos, com desvio padrão de 0,226 minutos e coeficiente de variação de 4,31%. Esses dados foram considerados satisfatórios, pois em medicamentos como a dipirona cujo objetivo primário é obter-se um efeito rápido, ou seja, diminuição da pressão e da dor inicialmente, é muito importante que o medicamento libere seus ativos rapidamente para que seja logo absorvido e possa realizar seu efeito (DIOGO, 2003).

Os resultados dos testes de determinação de água e doseamento estão contidos na tabela 3:

Tabela 3 – Análises de controle de qualidade dos comprimidos de Dipirona 500 mg:

Determinação	Média com I.V. a 95%	Desvio Padrão	C.V.
Determinação de água	0,00 11% □ 0,001%	0,0005%	5,41%
Doseamento	304 mg □ 10,50 mg	4,237 mg	1,39%

Fonte: Dados da Pesquisa

O excesso de água em matérias-primas possibilita a ação de enzimas, além de propiciar o desenvolvimento de fungos e bactérias (BORGES, 2005). Além disso, pode influenciar de forma negativa na concentração de princípio ativo, diminuindo sua concentração e afetando seu efeito terapêutico (SCHINDLER *et al*, 2015)

Em estudo realizado por Brandão *et al* (2008), analisou-se o Piroxicam. No teste de perda por dessecação, duas amostras apresentaram valores dentro dos limites especificados, enquanto duas amostras ficaram acima dos limites especificados. Dessa forma, é de extrema importância o monitoramento deste parâmetro de qualidade, pois a água pode exercer decomposição de determinado fármaco, como reações de hidrólise.

O estudo demonstrou que os comprimidos estavam de acordo com a regra para esse parâmetro, que de acordo com a Farmacopeia Brasileira deve ser igual ou inferior a 3%.

A análise que apresentou resultado menos satisfatório foi o de doseamento, que deu bem abaixo do especificado em sua rotulagem. Esse doseamento é justificado de forma objetiva pela validade expirada do medicamento (que expirou em 2007), pois sabe-se que produtos com validade expirada tem comprometimento de suas ações farmacológicas, podendo ter estas diminuídas, em detrimento de uma maior quantidade de efeitos colaterais. Não se deve descartar potenciais efeitos tóxicos

ocasionados pela interação de excipientes e princípios ativos. Há ainda a possibilidade de degradação do princípio ativo após o prazo de validade e, acredita-se que este tenha sido o fator que alterou a titulação (DIOGO, 2003).

Esse é um resultado importante, pois demonstra que apesar de estar aprovado em diversas características necessários à sua ação, o medicamento com validade expirada não cumpre com o principal requisito de um medicamento para exercer seu efeito terapêutico: um teor adequado de princípio ativo que atue de forma eficaz, segura e com qualidade.

A embalagem dos comprimidos foi considerada satisfatória, pois os blisters de alumínio com material plástico abrigavam os comprimidos da luz e da umidade adequadamente, além de conterem o número do lote e da data de validade impressos em todos os blisters.

#### **4. CONCLUSÃO**

Os resultados das análises demonstram que no aspecto visual e nas análises farmacopéicas, os comprimidos atenderam aos critérios de qualidade exigidos. Entretanto, demonstrou-se através do doseamento do princípio ativo evidenciou a inferioridade de um medicamento vencido quanto ao teor de princípio ativo o que, quando administrado pela população, acarreta em uma baixa efetividade farmacológica, sendo dessa forma inadequado para utilização terapêutica.

#### **REFERÊNCIAS**

ABIDO, A.; KNORST, M. T. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 95, n. 1, p. 529-600, 2014.

ARRAIS, P. S. D.; FERNANDES, M. E. P.; DAL PIZZOL, T. S.; RAMOS, L. R.; MENGUE, S. S.; LUIZA, V. L.; TAVARES, N. U. L.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; BERTOLDI, A. D. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, supl. 2, 13p, 2016.

BRANDÃO, F. C.; BERTI, L. F.; SILVA, M. A. S.; STULZER, H. K. Avaliação da qualidade e caracterização físico-química de piroxicam – matéria-prima. **Latin American Journal Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 560-567, 2008.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. parte I. Ed. Atheneu, São Paulo, 2019.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. parte II. Ed. Atheneu, São Paulo, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 160 p.

COLOMBO, K. R.; BRUM, M. T.; ZANIN, G. D. Testes físico-químicos em comprimidos distribuídos na saúde pública. **Revista Thêma et Scientiam** v. 6, n. 2, p. 152-163, 2016.

CONSTANTINO, V. M.; FREGONESI, B. M.; TONANI, K. A. A.; ZAGUI, G. S.; TONINATO, A. P. C.; NONOSE, E. R. S.; FABRIZ, L. A.; MUÑOZ, S. I. S. Estoque e descarte de medicamentos no domicílio: uma revisão sistemática. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 585-594, 2020.

CORREIA, B. C.; TRINDADE, J. K.; ALMEIDA, A. B. Fatores correlacionados à automedicação entre os jovens e adultos: uma revisão integrativa de literatura. **Revista de Iniciação Científica e Extensão da FACESA**, v. 2, n. 1, p. 57-61, 2019.

DIOGO, A. N. M. **Dipirona: Segurança de Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Oraís**. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, p. 80, 2003.

LANNA, E. G.; LEÃO, G. R.; SIQUEIRA, R. A.; SOARES, A. F. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista Científica da FAMINAS**, v. 9, n. 3, p. 11-22, 2013.

MARIANO, M. D. C.; NAVESM R. H. B.; FREITAS, T. A., PINTO, M. V. FERNANDES, C. K. C.; GONÇALVES JUNIOR, A. T.; SOUZA, S. A. O. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luís de Montes Belos (GO). **Revista FMB**, v. 8, n. 1, p. 3-10, 2015.

MELO, E. B., MINETTO, A.; VIOLIN, I.; BRAGA, R. S.; ANDRADE, E.; MARIOT, S.; SCHNEIDER, D. S. L.; GODOI, M. F. S.; LUCCA, P. S. R. 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 Farmaceutica Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 344-350, 2006.

MOISÉS, R. P. **Tecnologia de produção de comprimidos**. 1<sup>a</sup> ed: Artmed, São Paulo, 2005.

NASCIMENTO, A. A.; CARDOSO, N. A.; RODRIGUES, G. A.; VASCONCELOS, T. Y. L.; MARQUES, F. V. B. S.; LIMA, E. V.; MENDES, J. L. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma**, v. 28, n. 2, p. 98-104, 2016.

SCHINDLER, F. R.; YAMANAKA, E. H. U.; COMARELLA, L.; JÚNIOR, D. A. Avaliação físico-química e microbiológica de dipirona sódica e sua relação com o perfil de armazenamento domiciliar. **Visão Acadêmica**, v. 16, n. 2, p. 55-69, 2015.