

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA  
CAMPUS DE CUITÉ

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE AMOSTRAS DE SOLUÇÃO ORAL DE  
PARACETAMOL COMERCIALIZADAS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-  
PB**

ROOSEVELT SIMPSON D'AVILA PEREIRA NÓBREGA

CUITÉ – PB

2014

ROOSEVELT SIMPSON D'AVILA PEREIRA NÓBREGA

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE AMOSTRAS DE SOLUÇÃO ORAL DE  
PARACETAMOL COMERCIALIZADAS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como parte dos requisitos para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ - PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

N337a Nóbrega, Roosevelt Simpson D'avila Pereira.

Análise físico-química de amostra de solução oral de paracetamol comercializadas no município de Cuité - PB. / Roosevelt Simpson D'avila Pereira Nóbrega. – Cuité: CES, 2014.

52 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Paracetamol. 2. Controle de qualidade - paracetamol. 3. Paracetamol – análise físico-química. I. Título.

CDU 543.544

ROOSEVELT SIMPSON D'AVILA PEREIRA NÓBREGA

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE AMOSTRAS DE SOLUÇÃO ORAL DE  
PARACETAMOL COMERCIALIZADAS EM FARMÁCIAS PRIVADAS DO  
MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia, da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia

Aprovada em: / / 2014

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>fa</sup>Dr<sup>a</sup> Júlia Beatriz Pereira de Souza

(Orientadora)

---

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

---

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano

## AGRADECIMENTOS

A Deus que em sua providência divina nunca me abandonou.

Aos meus pais, que com seu amor incondicional não mediram esforços para que minha pessoachegasse até esta etapa da minha vida.

A toda minha família por acreditarem no meu potencial.

Aos amigos que permaneceram ao meu lado durante essa jornada contribuindo significativamente para sua concretização.

Aos colegas de curso pelas alegrias, frustrações e descobertas que compartilhamos eprincipalmente pelas batalhas que vencemos juntos ao longo desses anos.

A Prof. Dr. Júlia Beatriz Pereira de Souza pela paciência, atenção e apoio na orientação, tornando possível a conclusão deste trabalho.

A banca examinadora pela disponibilidade em avaliar meu trabalho de conclusão de curso.

A todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica.

Ao Centro de Educação e Saúde da UFCG, pelo acolhimento e oportunidades de ensino, pesquisa e extensão.

*“Da mesma forma que Netuno é representado elevando-se do mar ao mesmo tempo em que é o mar, assim também há o sentimento ético do farmacêutico erguendo-se acima das prateleiras e balcões de vidro e equipamentos, sendo ao mesmo tempo parte da essência dele.”*

*(Erving Goffman)*

## RESUMO

O paracetamol é classificado como um analgésico não esteroide, possuindo uma eficaz ação analgésica e ao mesmo tempo antipirética, além de ser o medicamento de escolha para o tratamento em crianças. O paracetamol é um dos medicamentos de venda livre mais comercializado no Brasil, além de ser componente de várias formulações. O alto consumo do paracetamol se deve ao baixo preço pelo qual o mesmo é comercializado bem como pela grande quantidade de laboratórios que o produzem. O problema dessa grande produção é que muitas vezes a elaboração do medicamento não ocorre de maneira adequada, chegando a não atender nem as exigências mínimas definidas pelas boas práticas de fabricação. Outro ponto em questão é a falta de conhecimento do consumidor, que a grande maioria das vezes não percebe problemas que foram originados a partir da utilização do medicamento, como reações adversas ou mesmo ação ineficaz do mesmo. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo avaliar as marcas mais comercializadas de paracetamol, solução oral, disponíveis nas farmácias comunitárias de Cuité-PB quanto ao atendimento aos parâmetros e especificações descritos na literatura oficial. Foram escolhidas cinco marcas, sendo estas compostas pelo medicamento de referência (R), duas marcas de medicamentos genéricos (G1 e G2) e duas marcas de medicamentos similares (S1 e S2). Os testes foram realizados no laboratório de controle de qualidade, da Universidade Federal de Campina Grande, Campus Cuité-PB.

**Palavras-chave:** Paracetamol, Controle de qualidade, Análises físico-químicas.

## ABSTRACT

Paracetamol is classified as a non-steroidal analgesic having an effective analgesic and antipyretic the same time, in addition to being the drug of choice for treatment in children. Paracetamol is one of most prescription medicines marketed in Brazil, besides being multiple component formulations. High consumption of paracetamol is due to the low price at which it is sold and the large number of laboratories that produce it. The big problem with this production is that often the development of the drug does not occur properly, not getting to meet even the minimum requirements defined by good manufacturing practices. Another point at issue is the lack of consumer knowledge, the vast majority of the time did not realize the problems that were arising from the use of the product, such as adverse reactions or even ineffective action of the same. Thus, this study aimed to evaluate the most marketed brands of paracetamol, oral solution available in community pharmacies Cuité-PB with respect to compliance with the parameters and specifications described in official literature. Five brands were chosen, which are composed by the reference product (R), two brands of generic drugs (G1 and G2) and two brands of similar products (S1 and S2). The tests were performed in the laboratory of quality control, the Federal University of Campina Grande, PB-Campus Cuité. All brands analyzed were adopted in physico-chemical tests for determination of volume and pH. In the drip test, all brands are deprecated, in the inquiry number of drops per milliliter, except the generic drug, which obtained results within the amount described in Bull. In the assay test R and S1 brands are deprecated. In determining the amount of drug per drop (%) were disapproved the scoring R, G1 and G2. The S2 brand was the drug that was approved in a greater number of tests. The remaining tags were approved by the same amount of testing. Through analysis of the inserts of the brands we noticed they all had to be ambiguous and often confusing

Key-words: Paracetamol, Quality control, Physico-chemical analysis

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1-</b> Transmissão de sinais dolorosos.....	18
<b>Figura 2-</b> Esquema de sensibilização de neurônios periféricos após lesão tecidual..	19
<b>Figura 3-</b> Mecanismo da febre.....	20
<b>Figura 4-</b> Principais derivados do p-aminofenol e suas interrelações.....	22
<b>Figura 5-</b> Estrutura química da molécula do paracetamol.....	23
<b>Figura 6-</b> Reação de acetilação para obtenção do paracetamol.....	23
<b>Figura 7-</b> Mecanismo de ação dos AINES.....	24
<b>Figura 8-</b> Metabolismo do paracetamol e risco de toxicidade.....	26
<b>Figura 9-</b> Gráficos representativos da variação do teor de fármaco por gota(%).....	43

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 01- Resultados das medidas de volume individuais e valores médios de volume das amostras analisadas.(n = 10) .....	38
Tabela 02-Resultados das medidas de pH.....	39
Tabela 03-Média dos resultados do teste de gotejamento e Densidade .....	40
Tabela 04-Valores da quantidade de f.....	42
Tabela 05- Valores de doseamento obtidos por leitura em espectrofotômetro.....	44
Tabela 06-Valores de dose diária máxima levando em consideração os valores descritos na bula e os valores que foram encontrados na determinação da quantidade de fármaco por gota para administração em crianças de ate doze anos de idade.....	46

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 01-Distribuição e denominação das amostras analisadas.....	37
Quadro 02- Posologia descrita nas bulas em função das faixas etárias .....	45

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>AINES</b>	Antiinflamatórios não esteroidal
<b>AAP</b>	Academia Americana de Pediatria
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>CEBRIM</b>	Centro Brasileiro de Informação sobre medicamentos
<b>CV</b>	Coeficiente de variância
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DPR</b>	Desvio Padrão Relativo
<b>ml</b>	Mililitro
<b>mg</b>	Miligrama
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>P450</b>	Citocromo-P450
<b>%</b>	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Farmacologia da dor.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2</b>	<b>Farmacologia da febre.....</b>	<b>20</b>
<b>3.3</b>	<b>Paracetamol.....</b>	<b>21</b>
3.3.1.	Considerações gerais.....	21
3.3.2.	Característica Físico-Químicas.....	23
3.3.3.	Farmacologia.....	24
3.3.4.	Usos terapêuticos.....	25
3.3.5.	Interações medicamentosas.....	25
3.3.6.	Toxicidade.....	26
<b>3.4.</b>	<b>Fórmula farmacêutica solução oral.....</b>	<b>27</b>
3.4.1.	Controle de qualidade.....	28
3.4.1.1.	Determinação de volume.....	30
3.4.1.2.	Determinação do valor de pH.....	31
3.4.1.3.	Teste de gotejamento.....	31
3.4.1.4.	Teste de doseamento.....	32
<b>4.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1.</b>	<b>Materiais.....</b>	<b>33</b>
4.1.1.	Padrão.....	33

4.1.2. Amostras.....	33
4.1.3. Reagentes.....	33
4.1.4. Equipamentos.....	33
<b>4.2. Métodos.....</b>	<b>34</b>
4.2.1. Determinação de volume.....	34
4.2.2. Determinação de massa.....	34
4.2.3. Determinação do valor de pH.....	35
4.2.4. Teste de gotejamento.....	35
4.2.5. Teste de doseamento.....	36
<b>5.RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>47</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Hoje o Brasil é dito como um país que possui um enorme arsenal terapêutico, sendo este baseado na necessidade do paciente, na segurança, na disponibilidade do medicamento e no melhor custo benefício. Sendo que estes medicamentos são aprovados baseados na seguinte tríade: eficácia, segurança e qualidade (RUMELet al, 2006)

A negligência na realização de pesquisas nos novos medicamentos, e a urgência na disponibilização de medicamentos a baixo custo para que a população como um todo tenha acesso aos mesmos, fez com que, no passado, não fossem estabelecidos critérios técnicos mais rigorosos para o desenvolvimento e registro de medicamentos similares aos já existentes, isso proporcionou o surgimento de medicamentos com eficácia, segurança e qualidade que muitas vezes atendem apenas aos critérios básicos exigido pela legislação brasileira (GUIMARÃES, 2003).

A qualidade de um medicamento é a soma de características e propriedades que juntas vão torná-los capazes de satisfazer as necessidades dos pacientes. A etapa do controle de qualidade de medicamentos na indústria farmacêutica é indispensável, pois garante a de um produto para sua utilização. A verificação na qualidade de medicamentos é de suma importância, porém é cercado por uma problemática, baseada em dois pontos principais, que geralmente é extremamente complicada de se transpor. O primeiro ponto é que o controle de medicamentos envolve muitos interesses e afeta diretamente tanto as indústrias que as produzem, bem como os consumidores que dependem destes para na maioria dos casos reestabelecer a saúde. O segundo ponto é a falta de conhecimentos dos órgãos reguladores, bem como a realização de um trabalho ineficaz pelos mesmos. Esses pontos podem ser confirmados pelos inúmeros casos de medicamentos que depois que são comercializados são retirados do mercado pela falta de características e qualidades adequadas para consumo ( KNAPPMANN E MELO, 2010).

A OMS traz a definição de medicamentoessencial àquele que atende as necessidades prioritárias da população com eficácia, segurança e custo-efetividade, estando disponível nos sistemas de saúde em quantidades suficientes, com formas de administração adequadas, prestando informações aos pacientes, assegurando a garantia da qualidade e a um preço acessível para a aquisição (FORNARI, 2012).

O mercado brasileiro está entre os países que mais consomem medicamento no mundo. O Brasil ocupa o décimo lugar no ranking mundial do mercado farmacêutico, com média de 1,6 bilhões de caixas de medicamentos vendidos anualmente. (IBGE2010).

Na cidade de Bambuí, Minas Gerais foi realizado um estudo com base em características populacionais, onde o principal objetivo era verificar e determinar a prevalência e os fatores que levavam a automedicação. Como resultado obteve-se que a principal classe farmacêutica comercializada era os analgésicos com 46,7% (CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS).

Dentro desse crescimento intenso na comercialização de analgésicos destaca-se o paracetamol, sendo o mesmo considerado o analgésico mais vendido no Brasil em decorrência do seu baixo preço e também por poder ser adquirido sem prescrição médica (ALVES E FRANCELINO, 2004). Foi realizada pesquisa em Porto Alegre no ano de 2004 e a partir dela foi determinada que o paracetamol é o fármaco com ação antitérmica mais comercializados para administração em crianças com estados febris ( HASENCLEVER, 2004).

O fato de o paracetamol ser um dos medicamentos amplamente difundido pelo país de faz necessário que o mesmo possua uma segurança e efetividade validada através de métodos descritos na monografia individual do medicamento. Para que essa avaliação ocorra de forma correta se faz necessário que as avaliações realizadas sigam os métodos descritos na farmacopeia brasileira (SANTOS et al, 2009).

O paracetamol é um fármaco que possui ação analgésica e antipirética e uma fraca ação anti-inflamatória. O paracetamol é obtido através da metabolização da fenacetina e seu mecanismo de ação consiste na anulação da atividade da enzima responsável por sintetizar as prostaglandinas do cérebro, assim dessa forma proporciona o surgimento da analgesia bem como a redução do estado febril (KATSUNG, 2010).

Diante da variedade de tipos de medicamentos com o mesmo princípio ativo e a mesma dosagem, é importante assegurar que esses produtos apresentem eficácia terapêutica e segurança, independente da marca ou do laboratório no qual foi produzido. Quanto a forma farmacêutica do paracetamol, a solução oral é o veículo mais comercializado. Esse fato ocorre devido a facilidade de administração, quando comparado com comprimidos e cápsulas e pelo simples fato de o princípio ativo já encontrar-se dissolvido no solvente (SANTOS et al, 2009).

Boas práticas de fabricação é a parte da garantia de qualidade que deve assegurar que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. Incluso nas boas práticas de fabricação encontra-se o controle de qualidade que visa assegurar a qualidade, segurança e eficácia do produto antes que os mesmos encontrem-se disponíveis para a venda (RDC 16, 2013).

Hoje no mercado brasileiro é possível encontrar uma série de laboratórios produzindo marcas similares e genéricas do paracetamol na forma farmacêutica solução oral, em virtude do seu baixo preço e por também ser um medicamento que pode ser adquirido sem ser necessária a prescrição médica. Esses fatos tornaram o paracetamol um dos analgésicos mais difundidos por todo território brasileiro. Em função destes pontos é que se faz imprescindível que seja realizado de forma adequada o controle de qualidade dos medicamentos similares e genéricos, para que assim se possa determinar se os produtos que estão sendo comercializados estão obedecendo as características e propriedades mínimas de comercialização, para que dessa forma possa se oferecer um produto de qualidade.

## 2. OBJETIVOS

### **Objetivo geral**

- Avaliar a qualidade de amostras de paracetamol, mais comercializadas, na forma farmacêutica solução oral disponíveis nas farmácias comerciais do município de Cuité-PB, tendo como base especificações e parâmetros descritos na quinta edição da Farmacopeia Brasileira.

### **Objetivos específicos**

- Realizar os testes físico-químicos de determinação de volume, determinação de massa, determinação do valor de pH, teste de gotejamento e teste de doseamento nas amostras selecionadas.
- Avaliar o resultado dos testes físico-químicos tendo como base os critérios da quinta edição da farmacopeia brasileira.
- A partir do resultado dos testes realizar uma análise comparativa entre as amostras analisadas.

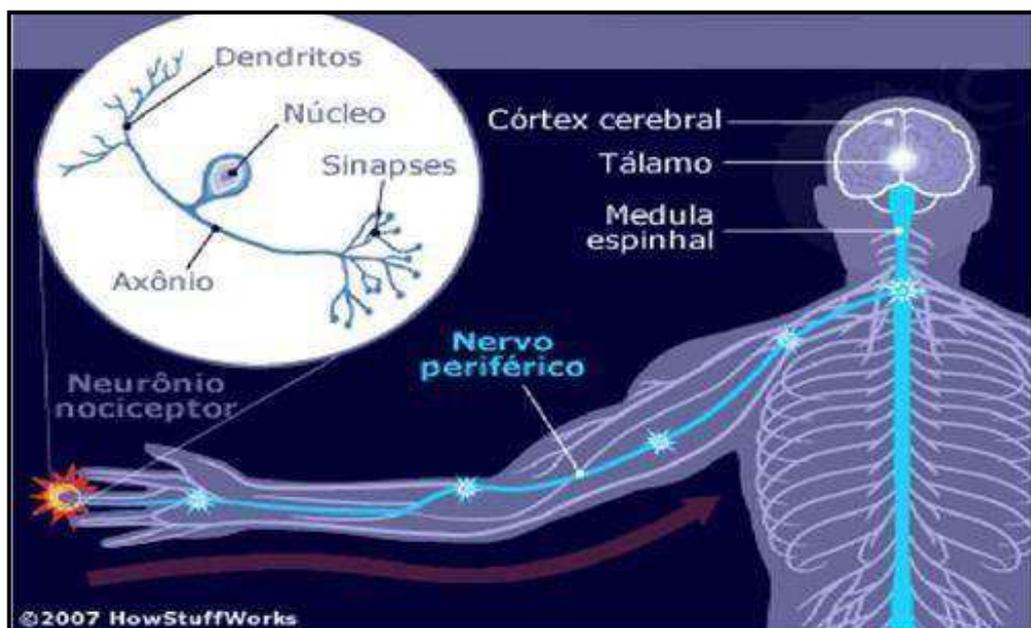
### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1. FARMACOLOGIA DA DOR

A dor é o sintoma que com maior frequência leva o paciente a procurar o médico. Apesar da variedade de recursos à nossa disposição, o tratamento medicamentoso ainda é a arma mais simples e eficaz para o controle da dor, desde que conduzido de forma coerente e eficiente (ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DOS MÉDICOS DE CLÍNICA GERAL, 2007).

A dor é a consequência perceptual final do processamento neural de determinada informação sensorial. Em geral, o estímulo inicial surge na periferia e é transferido, sob múltiplos controles, através de transmissores sensoriais no sistema nervoso central (SNC) até o córtex. Esse sistema pode ser convenientemente analisado em termos dos locais de ação onde os fármacos intervêm para produzir analgesia. Em primeiro lugar, a transdução de estímulos nocivos externos e intensos despolariza as terminações nervosas periféricas de neurônios sensoriais primários de alto limiar (figura 01).

Figura 01 – Transmissão de sinais dolorosos.



Fonte: HowStuffWorks disponível em [http://www.farmacia.ufrj.br/lasbio/xix\\_evqfm/espec\\_conf5.html](http://www.farmacia.ufrj.br/lasbio/xix_evqfm/espec_conf5.html)

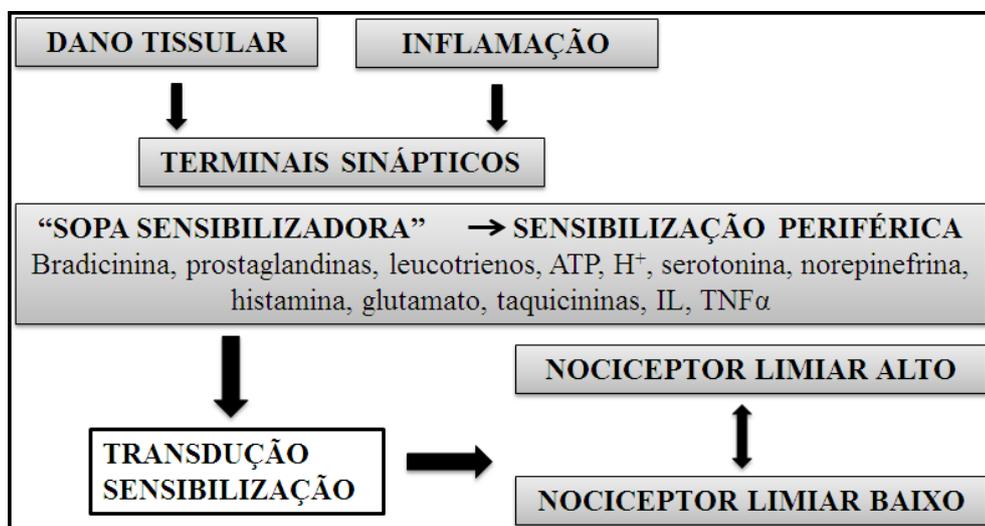
Os neurônios sensoriais primários, denominados nociceptores, que são transdutores encontrados nos tecidos superficiais, profundos e viscerais, que anatomicamente se

apresentam como terminações nervosas livres. Sua principal característica eletrofisiológica é o alto limiar de excitabilidade, uma vez que, necessitam de um forte estímulo capaz de lesar potencialmente o tecido para a despolarização de suas terminações nervosas.

Os potenciais de ação resultantes são conduzidos até o sistema nervoso central pelos axônios dos neurônios sensoriais aferentes primários, seguindo o seu trajeto inicialmente nos nervos periféricos e, a seguir, nas raízes dorsais que, em seguida, fazem sinapse em neurônios no corno dorsal da medula espinal. Os neurônios de projeção secundários transmitem a informação ao tronco encefálico e ao tálamo que, a seguir, transmitem sinais ao córtex, hipotálamo e sistema límbico. A transmissão é modulada em todos os níveis do sistema nervoso por interneurônios inibitórios e excitatórios remotos e de circuito local (OLIVEIRA, 2003).

No momento em que as células sofrem algum tipo de lesão ocorre liberação de enzimas que até então encontravam-se em seu interior. Estas enzimas que agora encontram-se no meio extracelular irão ciclar ácidos graxos de cadeia longa, como também irão atuar sobre os cuninogênios, dando origem aos cininos, principalmente a bradicinina, uma substância de carácter vasoativa. A fosfolipase A tem ação sobre a membrana plasmática provocando a liberação do ácido aracdônico, que sofrerá ação da cicloxigenase e da lipoxigenase, originando respectivamente prostaciclina, prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos. O surgimento das prostaglandinas promove uma diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores, fazendo com que estímulos menos intensos sejam capazes de estimulá-los (Figura 02)(RANG E DALE, 2007).

Figura 02: Esquema de sensibilização de neurônios periféricos após lesão tecidual



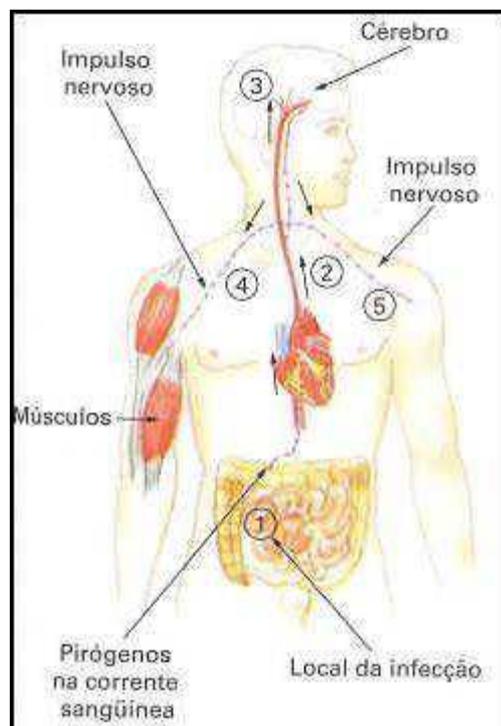
Fonte: KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008

### 3.2. FISILOGIA DA FEBRE

A febre é uma complexa reação do organismo que se caracteriza pela elevação da temperatura corporal acima da variação diária normal, gerada por inúmeras causas e é um dos achados mais frequentes na clínica médica. Possui diversas etiologias, e por isso, pode estar presente em patologias de diversas origens (MARCO E ZAPATA, 2006 ).

O balanço entre a perda e ganho de calor é regulado pelo hipotálamo, que recebe informações sobre a temperatura corpórea vindas de sensores térmicos periféricos e locais. A partir dessas informações, o hipotálamo, por meio de vias eferentes, vai modular o tônus vasomotor periférico, a produção de suor e a atividade muscular. Esses mecanismos visam manter a temperatura em torno de 37 graus Celsius. Neurônios na região anterior do hipotálamo, irrigados por uma rede vascular altamente permeável com reduzida função de barreira hematoencefálica, liberam metabólitos do ácido araquidônico quando expostos aos pirógenos endógenos circulantes (Figura 03) (RANG E DALE, 2007).

Figura 03 – Mecanismo da febre



Fonte: [http://pt-br.infomedica.wikia.com/wiki/Fisiopatologia\\_da\\_Febre?file=Febre3\\_FCanj.jpg](http://pt-br.infomedica.wikia.com/wiki/Fisiopatologia_da_Febre?file=Febre3_FCanj.jpg)

Os pirógenos endógenos, além de causar febre, desencadeia uma resposta de fase aguda, com modificações metabólicas como mialgias, anorexia, sonolência entre outros.

O estímulo para a produção de pirógenos endógenos é a ação de diversas moléculas, que são em geral microorganismos ou frações destes, além de imunocomplexos e uma grande variedade de outras substâncias. Agem principalmente nos macrófagos e neutrófilos que por sua vez liberam os pirógenos endógenos (RANG E DALE, 2007)

Os metabólitos , principalmente a prostaglandina E2 , difunde para a região anterior do hipotálamo, onde provavelmente ativam um segundo mensageiro, como o AMPc, que aumenta a atividade do termorregulador. A elevação da ação do termorregulador aciona um sinal para os nervos periféricos eferentes, determinando a retenção de calor e vasoconstrição (MINNEMAN et al, 2006)

### **3.3. PARACETAMOL**

#### **3.3.1. Considerações Gerais**

As considerações a respeito da segurança do uso do paracetamol, na literatura são controversas. Segundo Martinello (2005), o paracetamol é um dos fármacos mais vendidos no Brasil, em decorrência de suas peculiaridades no que diz respeito as suas ações analgésicas e antipiréticas, como também por ser um fármaco seguro e por não possuir reações de interação com a maioria dos medicamentos. Seu uso maior se encontra em indivíduos de baixa idade em virtude dos baixos ou quase ausentes efeitos tóxicos, quando comparados com outros analgésicos que estão largamente distribuídos no mercado.

No entanto, a utilização do paracetamol é dada como a principal causa de insuficiência hepática na Grã-Bretanha e EUA sejam de forma acidental ou mesmo pelo uso abusivo, e principal causa de morte por medicamentos relatada à Academia Americana de Pediatria (AAP) (ALVES E FRANCELINO, 2004). Segundo Dart (2000), paracetamol é considerado seguro em doses terapêuticas.

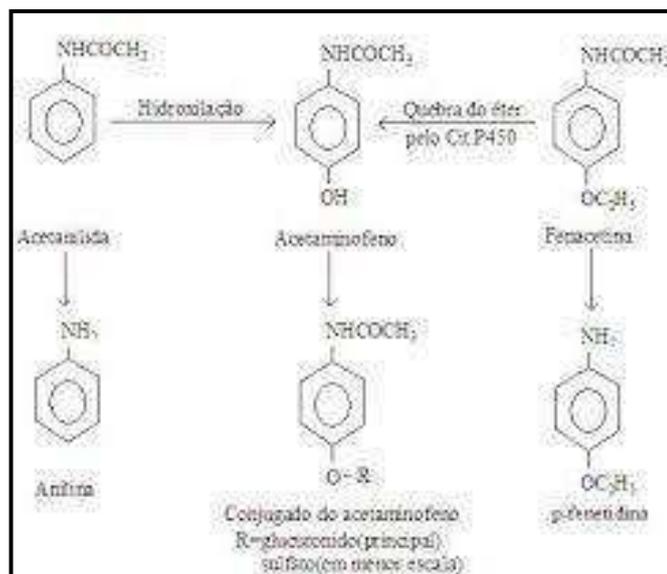
O poder analgésico e antipirético do paracetamol foi encontrado em consequência de uma mistura acidental, esse fato aconteceu no momento em que muitos fármacos estavam sendo avaliados em relação a suas propriedades contra a febre e contra infecções. Inicialmente foi descoberto a acetanilida e em seguida a fenacetina, porém estas possuem um alto poder tóxico e estava dando origem a danos renais graves em pacientes que faziam uso continuo

desses fármacos. Em virtude do problema ocasionado é que foi descoberto o paracetamol que possui ações analgésicas e antipiréticas semelhantes a dos outros compostos so que possuem uma baixa toxicidade (BRUTON et al, 2012; MAIA, 2009).

O paracetamol foi utilizado pela primeira vez na medicina por Von Mering em 1893, parecendo apresentar tais propriedades antipiréticas a analgésicas. Em 1895, verificou-se que este composto também se encontrava presente na urina de pacientes a quais eram administrados a fenacetina e acetanilida, indicando que o paracetamol era um metabólito secundáriodestes compostos (MAIA, 2009).

A dose recomendada pelo FoodDrugAdministration (FDA) para adultos é de 325-650mg e para crianças menores que 12 anos de 10-15mg/kg/dose ambas com intervalos de 4 - 6h. A dose diária limite para adultos é 4 gramas, ao passo que para crianças é 75mg/Kg1.

Figura 04 - Principais derivados do p-aminofenol e suas interrelações



Fonte: google imagens.

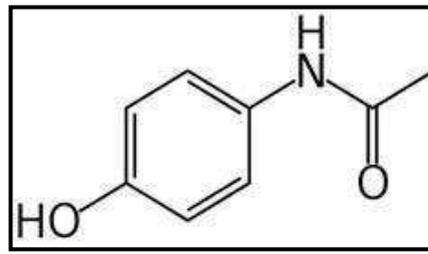
No Brasil o paracetamol pode ser encontrado com o nome de Acetamil®, Acetamol®, Acetofen®, Analgisen®, Anatyl®, Bromil Gripe®, Febrol®, Fervex®, Gripeonil®, Gripotermom®, Paracen®, Paceflex®, Pacemol®, Paralgen®, Paratermol®, Piramin®, Pyrimel®, Tyolidol®, Unigrip®. Além desses ainda existe sete medicamentos genérico e mais de cinquenta produtos que contém o paracetamol em associações (MARTINELLO, 2005).

### 3.3.2. Características Físico-Químicas

O paracetamol é a denominação dada a molécula N-(4-hidroxifenil)etanamida que apresenta ponto de fusão entre 168 e 172°C (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2002). A solubilidade do paracetamol é baixa em água fria, mas em água quente possui solubilidade de 12,75 mg/mL, em temperatura de 20°C. É solúvel em metanol, etanol, dicloreto de etileno, acetato de etila, e pouco solúvel em éter é insolúvel em pentano e benzeno (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O paracetamol tem aparência de um pó cristalino branco, com densidade em torno de 1,293g/cm<sup>3</sup> (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

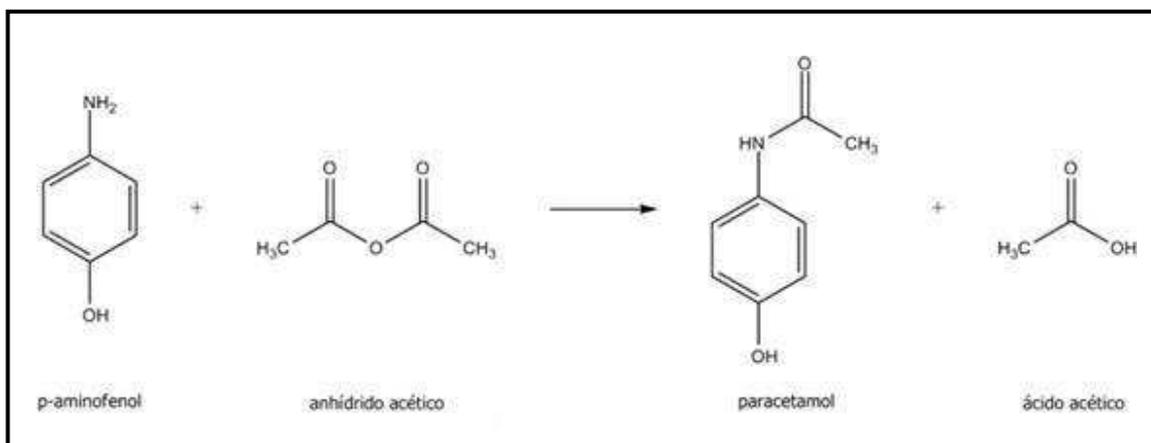
Figura 05- Estrutura química da molécula do paracetamol



Fonte: Farmacopéia Brasileira, 2010.

A molécula de paracetamol é originada a partir da reação do p-aminofenol com o anidrido acético. O anidrido acético provoca a acetilação do p-aminofenol e se obtém como produtos dessa reação a molécula de paracetamol e a molécula de ácido acético (MELZ, 2010).

Figura 06 – Reação de acetilação para obtenção do paracetamol



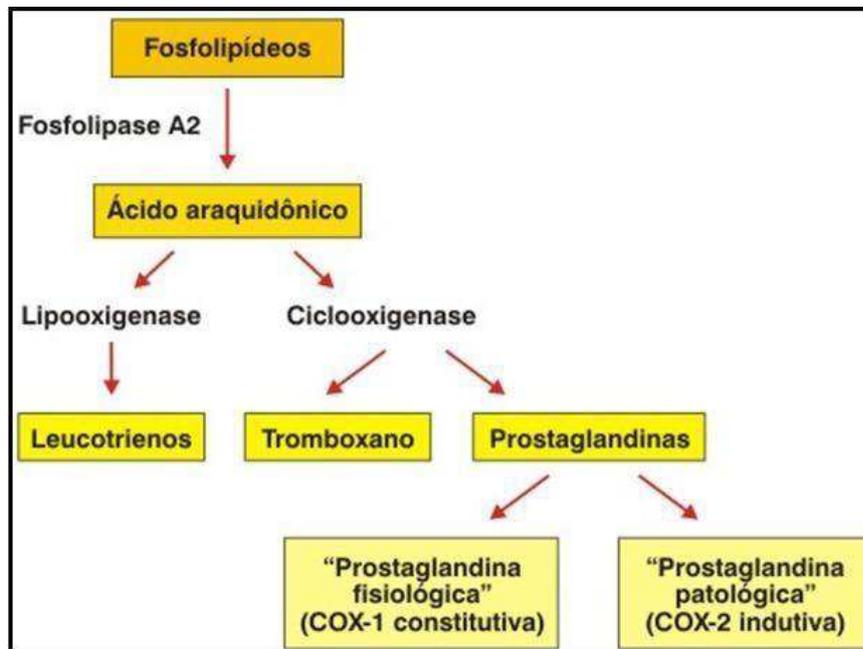
Fonte: MELZ, 2010

### 3.3.3. Farmacologia

O paracetamol é um analgésico não esteroidal, é um dos medicamentos de venda livre mais vendidos além de ser componente de várias formulações.

A temperatura corporal é estabelecida e regulada por um centro localizado no hipotálamo que tem como função controlar o equilíbrio entre a perda e a produção de calor. O processo de febre ocorre quando este centro sofre um desequilíbrio, o paracetamol consegue ajustar esse centro através de sua ação. O paracetamol vai exercer sua função fundamentalmente através da inibição da produção de prostaglandinas no hipotálamo. Durante uma reação de caráter inflamatório, endotoxinas bacterianas provocam a liberação da interleucina-1, que é um pirogênio, a partir dos macrófagos, o que estimula a geração, no centro localizado no hipotálamo, das prostaglandinas do tipo E que irão elevar o ponto de ajuste da temperatura, provocando um desequilíbrio no centro, ou seja, a interleucina-1 tem como ação liberar prostaglandinas no sistema nervoso central e isso por sua vez irá causar o aumento do ponto de ajuste hipotalâmico, ocasionando a febre. O paracetamol age diminuindo a liberação de prostaglandinas e com isso consegue impedir que o mecanismo que causa o estado febril ocorra (MINNEMAN E WECKER, 2006; KATSUNG, 2010)

Figura 07: Mecanismo de ação dos AINES.



Fonte: HILARIO; TERRARI; LEN, 2006.

O paracetamol é bastante eficaz contra dores leves e até moderadas, especialmente aquelas com origem de reações de inflamação ou lesão tecidual. A dor é ocasionada por uma maior produção e liberação de prostaglandinas, o paracetamol vai agir impedindo provocando uma diminuição da geração das prostaglandinas, que seriam liberadas no sistema nervoso central. Uma diminuição na produção de prostaglandinas significa uma redução da sensibilização das terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios e a 5-hidroxitriptamina. O paracetamol é bastante eficaz no combate de cefaleias pois decorre da diminuição da vasodilatação que é mediada pelas prostaglandinas (KATSUNG 2010, RANG E DALE, 2007).

#### 3.3.4. Usos Terapêuticos

O paracetamol é o suplente mais adequado para o ácido acetilsalicílico pois possui ações semelhantes ao mesmo, além de ser o fármaco de escolha para administração em pacientes que desenvolvem reações de hipersensibilidade em frente ao uso do ácido acetilsalicílico, bem como para pacientes cujos essa droga não pode ser administrado em decorrência de alterações, como por exemplo pacientes portadores de úlceras pépticas. Tem sido usado durante a gravidez com segurança em doses terapêuticas. Doses altas por tempo prolongado podem provocar anemia na mãe e doença renal no recém-nascido. Atravessa a placenta e é excretado pelo leite em concentrações baixas (OLIVEIRA, 2008).

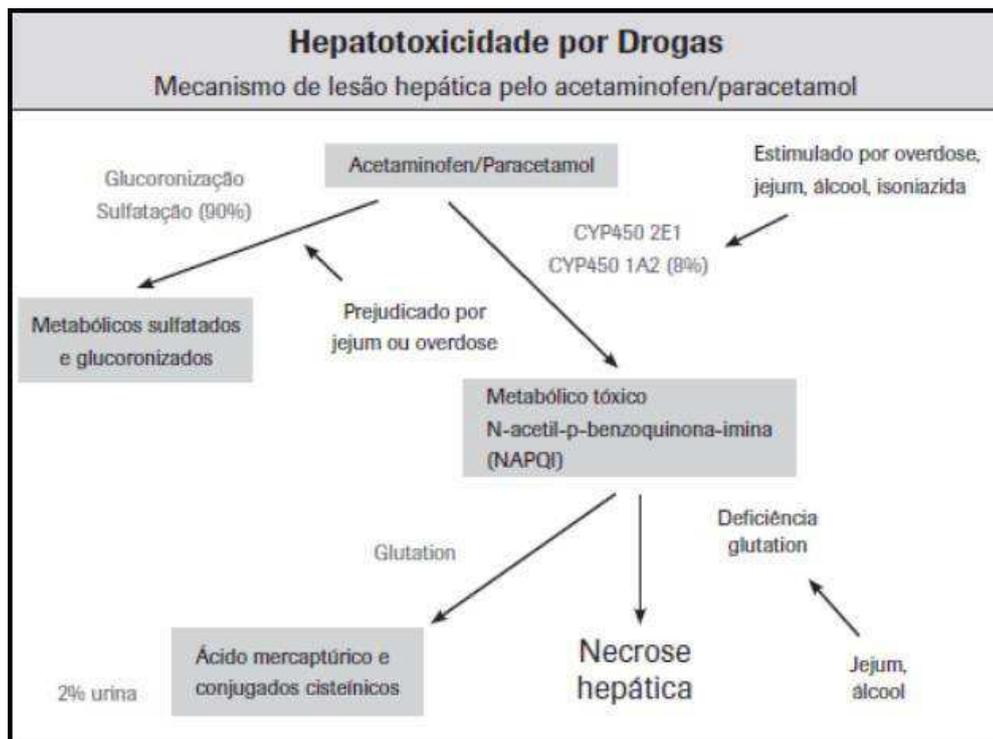
#### 3.3.5. Interações Medicamentosas

A utilização concomitante de paracetamol com drogas que possuem a ação de ativar enzimas microssomais hepáticas, como alguns sedativos e anticonvulsivantes, no caso fenobarbital, fenitoína e carbamazepina pode provocar o aumento da toxicidade causada pelo paracetamol, uma vez que, ocorre um aumento da conversão do mesmo à metabólitos hepatotóxicos. A cafeína gera o aumento do efeito terapêutico do paracetamol, por esse motivo deve ser evitado o uso concomitante. A ingestão de paracetamol juntamente com o clorafenicol provoca um retardo na excreção do clorafenicol, aumentando assim o risco de causar toxicidade ( OLIVEIRA, 2008).

### 3.3.6. Toxicidade

A insuficiência hepática está relacionada com o metabolismo do paracetamol pela via citocromo P-450. A glutatona é a responsável pela neutralização do potencial tóxico do paracetamol. Como as crianças normalmente apresentam altos estoques de glutatona esperara-se que estas fossem menos vulneráveis ao paracetamol; entretanto, estados de febre prolongada, diarreia, vômitos, ou subnutrição baixam os níveis de glutatona o que faz com que as crianças se tornem tão suscetíveis quanto os adultos. A droga pode causar danos hepáticos severos além de icterícia. A hepatotoxicidade, que pode levar à falência hepática fulminante, constitui-se uma manifestação tardia de difícil tratamento para recuperação do fígado e é observada principalmente na interação entre o paracetamol e o uso de álcool. A indução enzimática mediada pelo álcool da citocromo P-450 hepática em combinação com a depleção de glutatona é particularmente importante neste caso.

Figura 08 - Metabolismo do paracetamol e risco de toxicidade



Fonte: Revista suplemento hepatotoxicidade, fevereiro, 2011. Pag. 12

O consumo crônico ao nível de 3 ou mais drinques ingeridos em 24 horas aumenta o risco, em função do nível tóxico ou terapêutico elevado do paracetamol. O comprometimento irreversível desse órgão é resultado do acúmulo de N-acetil-pbenzoquinonaimina, metabólito

extremamente tóxico às células hepáticas, que é formado a partir do paracetamol . Uma atenção adicional deve ser dada às numerosas associações que contenham paracetamol já que o usuário geralmente não observa ou desconhece a formulação fazendo uso concomitante com o paracetamol em formulação única, aumentando ainda mais o risco hepático com sobrecarga do fármaco no organismo (ALVES E FRANCELINO, 2004).

### **3.4. Forma Farmacêutica Solução Oral**

A forma farmacêutica solução é definida como uma mistura de dois ou mais componentes que formam uma fase única, que se torna homogênea até o nível molecular. O componente denominado de solvente é quem determina a fase de solução, e em geral, constitui a maior parte do sistema (FERREIRA, 2008)

Segundo Aulton(2005) as soluções orais apresentam como principais vantagens:

- Por a solução oral ser líquida, esta se torna mais facilmente deglutida do que sólidos e, por essa razão, são mais indicados para o uso pediátrico e geriátrico.
- Na solução oral o fármaco já encontra-se em solução, assim logo quando administrado, o mesmo imediatamente já encontra-se disponibilizado para que ocorra o processo de absorção. Como consequência a resposta terapêutica é mais rápida quando comparada com a administração de um forma farmacêutica sólida, no qual a dissolução e a absorção do fármaco no trato gastrointestinal ocorrem somente após a desintegração.
- A solução oral é um sistema homogêneo e por esse motivo o fármaco está uniformemente distribuído em todas as partes da solução.
- A administração de fármacos na forma farmacêutica solução oral diminui o efeito irritante causado por determinados fármacos, uma vez que, o fármaco é mais rapidamente diluído no conteúdo gástrico.

Como toda forma farmacêutica, as soluções orais apresentam desvantagens que vão acarretar certos problemas (AULTON, 2005):

- Soluções orais são líquidos, e estes por sua vez são volumosos, o que acarreta problemas relacionados com transporte e estocagem.
- Com frequência, a estabilidade dos componentes de uma solução oral é menor se comparada com as formuladas na forma de comprimidos ou cápsulas, principalmente se forem mais susceptíveis a reações de hidrólise.
- A maioria das preparações líquidas é desenvolvida de modo que a dose normal de fármaco esteja contida em 5mL do produto ou volume múltiplo de 5mL. Assim, a precisão da dose depende da habilidade do paciente.
- O sabor normalmente desagradável de alguns fármacos é sempre mais pronunciado quando em solução do que quando incorporados em formas farmacêuticas sólidas.

Tanto a estabilidade química quanto a estabilidade física das soluções orais nos seus recipientes são importantes. Toda solução deve manter sua limpidez, sua cor, seu sabor, seu odor e sua viscosidade iniciais durante o tempo de estocagem (GIL, 2010).

#### 3.4.2. Controle de Qualidade

A quinta edição da farmacopeia brasileira (2010) determina o controle de qualidade como um conjunto de medidas que garantam a satisfação das normas de identidade, atividade, teor, pureza e inocuidade dos medicamentos e demais produtos em qualquer etapa da produção.

A qualidade de um produto é determinado através de um grupo de especificações que serão atribuídas, buscando-se sempre o cumprimento das determinações técnicas exigidas legalmente bem como a satisfação dos clientes (GIL, 2010; AULTON, 2005)

O controle de qualidade dos medicamentos é uma crescente área do conhecimento com grande rigidez justificada pela importância imposta pelo tema, sendo que este deve ser atendido obrigatoriamente podendo, caso não cumprido, resultar em sérios danos. Esta área também sofre grande crescimento em função das empresas farmacêuticas buscarem produtos cada vez com qualidade superior em função do alto nível de competitividade do mercado, como também atender as exigências e preferências dos que consomem os produtos (GIL, 2010).

Pode-se afirmar que a qualidade de um medicamento é medida em função da sua capacidade de realizar o efeito terapêutico que dele se espera, ou seja, essa capacidade é determinada pelas propriedades que tenham influência nesses resultados, como sua identidade, sua pureza, seu teor ou potência, as propriedades químicas, físicas e biológicas ou do seu processo de fabricação (RUIZ E CASTRO, 2008).

O medicamento é dito de qualidade quando o mesmo possui a capacidade de atuar sobre uma situação ou problema de saúde para qual foi prescrito, como também possuir níveis aceitáveis de toxicidade, ou seja, os benefícios advindos pelo uso do medicamento sejam maiores do que o seu risco (GIL, 2010).

A qualidade de um medicamento é determinada pelas características do próprio produto bem como pelo cumprimento das boas práticas de fabricação. As principais características que determinam a qualidade do produto são: identidade, que indica que o produto contém de fato o que o fabricante diz que contém, ou seja, é a presença no produto farmacêutico dos ingredientes descritos no rótulo; pureza, que indica que o produto não sofreu contaminação por outras substâncias, seja de origem química, biológica ou física ou mesmo de outros medicamentos; potência, que indica a capacidade do medicamento de produzir os resultados desejados; Concentração: é a quantidade do princípio ativo, ou seja, do fármaco contido em uma unidade do medicamento; uniformidade, que indica que todas as unidades de determinado medicamento produzido possuem a mesma quantidade de princípio ativo; estabilidade, que indica a capacidade refere-se a capacidade do medicamento de manter as suas características originais inalteradas durante o seu tempo de validade e por último a biodisponibilidade que mede a capacidade do fármaco de desempenhar sua atividade no organismo, a biodisponibilidade é, portanto, resultado da forma farmacêutica do medicamento, da sua formulação e do seu processo de fabricação (RUIZ E CASTRO, 2008).

O controle de qualidade faz parte das boas práticas de fabricação e visa garantir que o produto, no caso o medicamento, tenha sua segurança, efetividade e qualidade garantidas, só assim dessa forma que os mesmos poderão ser comercializados. Para garantir a qualidade dos medicamentos genéricos e similares em relação aos medicamentos de referência são realizados os testes de bioequivalência (CANONGIA, 2002).

Os estudos de bioequivalência fazem parte do processo para que determinado medicamento seja registrado. Sendo este, um estudo comparativo, leva-se em consideração se o medicamento teste é farmacologicamente equivalente ao medicamento de referência, como também se possuem uma biodisponibilidade similar após administração da mesma dose molar (CANONGIA, 2002). Esses estudos devem ser realizados com amostras dentro dos seus prazos de validade, utilizando-se substâncias químicas com referência na quinta edição da farmacopeia brasileira, oficializadas por meio da diretoria colegiada da ANVISA ou originárias de outras farmacopeias (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se a comprovação de que os dois medicamentos em estudo possuem o mesmo fármaco, e que este encontra-se na mesma dosagem como também na mesma forma farmacêutica, sendo isto avaliado através de testes realizados *in vitro* (BRUM, 2012).

Os métodos que são aplicados para avaliação da qualidade dos medicamentos apresentam suma importância nos estudos de equivalência farmacêutica (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

#### 3.4.1.1. Determinação do Volume

O teste de determinação do volume é um teste requerido para produtos líquidos que são envasados em recipientes para doses múltiplas e recipientes para dose única. O teste se aplica tanto para preparações líquidas, no caso a solução oral, quanto para preparações líquidas obtidas a partir de pós para reconstituição (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010)

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a determinação do volume nominal em produtos líquidos de doses múltiplas é efetuada através do peso de seu conteúdo.

A determinação do volume se faz importante para o processo de envase do medicamento no recipiente, pois quando esse processo ocorre de forma errônea o medicamento se torna inviável para comercialização (NETO, 2010)

#### 3.4.1.2. Determinação do Valor de pH

A determinação do potencial hidrogeniônico é definido pelo valor de pH, que é a medida da atividade do íon hidrogênio em uma solução (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A definição do valor de pH é importante para todos os fármacos, mas principalmente para os fármacos que encontram-se sob a forma farmacêutica solução. O fármaco ao apresentar uma faixa de pH ideal irá apresentar uma alta taxa de estabilidade e por consequência baixos índices de reações de decomposição (OLIVEIRA et al, 2005).

O pH é uma das principais alterações físico-químicas observadas nos fármacos, sendo que se o valor de pH variar e se distanciando do ideal, o fármaco pode sofrer problemas de instabilidade. Tratando-se de soluções, as alterações de pH podem modificar a absorção, distribuição e estabilidade do fármaco, tornando-o impróprio para o consumo (AULTON, 2006).

#### 3.4.1.3. Teste de Gotejamento

O teste de gotejamento destina-se a determinar a relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota, em formas farmacêuticas líquidas que estão acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Com a publicação da resolução RDC de número 16, de dois de março de 2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ficou devidamente explanado e claro a importância do teste de gotejamento aplicado em soluções orais, uma vez que, é de suma importância se ter conhecimento a respeito do número declarado de gotas por mililitro, ou mesmo a quantidade declara de fármaco em massa por gota (SANTANA et al, 2008)

#### 3.4.1.4. Doseamento

A quantificação de uma substância farmacêutica é realizada através de procedimentos descritos em monografias oficiais. Dentre as metodologias, o doseamento é uma importante etapa do controle de qualidade de medicamentos, utilizado para determinar o teor de uma substância, verificando se esta cumpre com as especificações a ela conferidas. (MAIA, 2009).

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.4. Material

#### 4.4.1. Padrão

A matéria prima utilizada como padrão foi fornecida pela empresa Attivos Magistrais, lote APA02131FORN e com validade até 02/07/2016.

#### 4.4.2. Amostras

Foram usadas amostras de solução oral de paracetamol de cinco laboratórios diferentes. Essas cinco amostras contavam com o medicamento de referência, duas marcas de medicamentos similares e duas marcas de medicamentos genéricos, denominados respectivamente de R, S1, S2, G1 e G2. De cada laboratório foram analisadas dez amostras pertencentes ao mesmo lote.

#### 4.4.3. Reagentes

- Etanol
- Metanol
- Ácido clorídrico 0,1M

#### 4.4.4. Equipamentos

- Balão volumétrico de 10ml, utilizado como picnômetro
- Balança analítica
- Espectrofotômetro de bancada
- Cubeta de quartzo
- Estufa
- Vidro de relógio
- Peagâmetro

- Bequer

## 4.5. Métodos

Todos os testes que foram realizados nas amostras de solução oral foram realizados seguindo processos descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed.(2010)

### 4.5.1. Determinação do volume

Para a determinação do volume foram separadas 10 amostras da solução oral de paracetamol de cada laboratório em estudo. Foram retirados os lacres e os rótulos, pois os últimos podem sofrer algum tipo de dano durante a realização do teste. Cada recipiente foi massa registrada individualmente, com suas respectivas tampas. Em seguida cada frasco foi homogeneizado e teve seu conteúdo removido e reservados para a determinação da densidade de massa. Em seguida os recipientes e as tampas foram lavados com água destilada e em seguida com etanol. Os recipientes foram para estufa para o processo de secagem durante o período de uma hora, a temperatura de 105°C, por uma hora, até massa constante. Depois dos recipientes estarem a temperatura ambiente, foram recolocadas as suas respectivas tampas e tiveram suas massas registradas novamente. A diferença entre as duas medidas de massa representara a massa do conteúdo. Os volumes individuais foram determinados em valores de mililitro.

### 4.5.2. Determinação da densidade de massa e densidade relativa

Para a determinação da densidade de massa e densidade relativa foi utilizado o método do picnômetro. Um balão de 10mL foi utilizado como picnômetro. Para a realização do teste foi utilizado um picnômetro limpo, seco e devidamente calibrado. Este foi pesado em balança analítico seco, apenas com sua tampa, e seu peso foi anotado. Em seguida foi adicionado a esse picnômetro água destilada, colocado a sua tampa e em seguida também foi pesado em balança analítica e anotado o seu peso. A água destilada foi desprezada e o picnômetro foi limpo com álcool a 70%. Foi adicionado ao picnômetro, agora seco, a amostra em estudo e esse processo repetido. A massa da amostra foi determinada pela diferença de massa entre o

picnômetro seco e o picnômetro contendo a amostra. Esse valor de massa encontrado foi utilizado para a determinação da densidade relativa, que é determinada pela razão da massa da amostra pela massa da água destilada. O valor de densidade relativa foi utilizado para se encontrar o valor da densidade de massa.

#### 4.5.3. Análise do valor pH

O verificação do valor de pH foi realizado nas dez amostras pra cada marca de medicamento que foi analisada. Esse valor foi aferido de forma direta pela utilização de peagâmetro de bancada calibrado.

#### 4.5.4. Teste de gotejamento

Na realização do teste de gotejamento foram utilizadas dez amostras de cada laboratório. O teste foi realizado a temperatura controlada de 20°C. Cada frasco por vez foi invertido na posição vertical, e sem qualquer tipo de pressão, o fluxo se transferiu por gravidade a uma taxa constate.

Para a determinação do número de gotas foi utilizado o seguinte cálculo,

$$Nt = \frac{N_1 \times \rho}{mi}$$

Onde:

$N_1$  é o número de gotas utilizado no teste;

$\rho$  é a densidade de massa do produto em mg/mL;

$mi$  é a massa, em g, correspondente ao número de gotas utilizado no teste.

Já para a determinação da quantidade de fármaco por gota foi utilizado a seguinte fórmula,

$$qt = \frac{Q}{Nt}$$

Onde:

$qt$  é a quantidade do fármaco para cada unidade testada;

$Q$  é a quantidade de fármaco, em mg/mL, determinada no doseamento;

$Nt$  é o número de gotas por mililitro calculado para cada unidade testada.

#### 4.5.5. Teste de doseamento

Para a realização do teste do doseamento, inicialmente foi preparado a solução padrão. Para a preparação da solução padrão se foi pesado 0,05g do padrão de paracetamol em balança analítica. Esse padrão foi transferido para um balão volumétrico de 50mL de capacidade, e teve seu volume preenchido com metanol. Esse balão foi agitado para garantir uniformidade do sistema dando origem a uma solução com concentração de 1mg/mL. Foi transferido desse balão uma amostra de 100 microlitros para um balão com capacidade de 10mL. A este último foi adicionado 0,1mL de ácido clorídrico na concentração de 0,1M. O balão teve seu volume preenchido com metanol dando origem a uma solução com concentração de 0,01mg/mL. Em um espectrofotômetro foi feita a leitura do branco com água destilada. Foi retirado uma alíquota da solução de 0,01mg/mL e colocada em uma cubeta de quartzo, devidamente limpa, e realizado a leitura em um comprimento de onda de 249nm. Na preparação das amostras seguiu-se o mesmo processo, so que ao invés de se colocar 0,05g do padrão foi-se adicionado 250 microlitros da amostra. O teste de doseamento foi realizado em triplicata para cada marca em estudo. O desvio padrão relativo das áreas replicadas das medidas de absorbância registradas não deve ser maior que 2,0%.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Existe uma necessidade da comprovação de que os medicamentos, que hoje estão no mercado, sejam medicamentos de qualidade comprovada, uma vez que, essa garantia de qualidade proporciona a fabricação de medicamentos capazes de realizar os objetivos para quais foram criados. Existe uma gama de medicamentos sendo produzidos, muitas vezes em condições que não são adequadas, por esse motivo que é bastante importante o controle de qualidade e as boas práticas de fabricação.

As cinco amostras que foram submetidas a análises é formada por medicamentos de referência, medicamentos genéricos e medicamentos similares. A distribuição da ordem e abreviatura se deu de acordo com código alfabético e numérico, bem como também pela sua classificação como pode ser observado no quadro 1.

Quadro 01: Distribuição e denominação das amostras analisadas.

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
<b>R</b>	REFERÊNCIA
<b>G1</b>	GENÉRICO
<b>G2</b>	GENÉRICO
<b>S1</b>	SIMILAR
<b>S2</b>	SIMILAR

### 5.1 DETERMINAÇÃO DE VOLUME

O teste de determinação de volume deve ser realizado para produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas e produtos líquidos em recipientes para dose única (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O teste de determinação de volume é de suma importância para determinar se o processo de envase e as condições de acondicionamento e estocagem ocorreram de forma a obedecer as boas práticas de fabricação e controle de qualidade (GIL et al., 2010).

O teste realizado para a determinação do volume das amostras mostrou que todas as médias estavam dentro dos limites determinados pela farmacopeia. As amostras que foram analisadas apresentavam em suas embalagens valor declarado de 15mL. Todas obtiveram valor de volume superior ao indicado, exceto a amostra de número oito da marca G1, como pode ser observado na tabela 1.

Tabela 01: Resultados das medidas de volume individuais e valores médios de volume das amostras analisadas.(n = 10)

<b>Amostra</b>	<b>R</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>
<b>1</b>	15,504	15,614	15,434	15,553	15,088
<b>2</b>	15,498	15,274	15,319	15,621	15,068
<b>3</b>	15,461	15,165	15,444	15,573	15,031
<b>4</b>	15,463	15,088	15,691	15,560	15,150
<b>5</b>	15,464	15,598	15,138	15,427	15,128
<b>6</b>	15,524	15,383	15,687	15,311	15,068
<b>7</b>	15,594	15,298	15,426	15,434	15,009
<b>8</b>	15,508	14,779	15,197	15,667	15,100
<b>9</b>	15,448	15,150	15,321	15,583	15,114
<b>10</b>	15,585	15,251	15,348	15,312	15,110
<b>Média</b>	15,505	15,260	15,401	15,504	15,087
<b>DP</b>	0,048	0,232	0,172	0,119	0,041
<b>CV (%)</b>	0,312	1,520	1,117	0,769	0,273

Como mencionado anteriormente a amostra de número oito da marca G1 ficou abaixo do volume determinado na embalagem do medicamento. Porém de acordo com a farmacopeia nenhuma das unidades testadas poderia ter volume inferior a 95% do volume declarado, e a amostra em questão obteve 98,52% do volume declarado. O volume médio de todas as amostras não se apresentou inferior ao volume declarado.

## 5.2. DETERMINAÇÃO DO PH

O pH é um dos principais fatores que influenciam os medicamentos que são dependentes de pH, dessa forma pode-se afirmar que é um fator de suma importância no que se diz respeito a estabilidade dos medicamentos. O ajuste do pH de formulações líquidas é

crítico tanto para uma administração segura, ou seja, compatível com o meio fisiológico quanto para a estabilidade do fármaco (BAUMER et al, 2011; SANTOS, 2012).

As soluções orais de paracetamol estão sujeitas a reações de degradação do seu princípio ativo a medida que o valor tende a alcalinidade, especialmente com valores acima de 6,5, uma vez que, esse fármaco possui uma maior estabilidade em pH ácido. Essa alteração do valor do pH pode provocar alterações de viscosidade, presença de precipitação, sabor desagradável, perda de atividade entre outros, sendo isso gerado por alterações no arranjo eletrônico (FELTRIM, 2010; SANTOS et al, 2009; SILVA et al, 2009).

O teste de determinação do valor de pH foi realizado em dez amostras de cada marca. Todas as marcas foram aprovadas, uma vez que, todas estiveram dentro do valor médio estimado pela quinta edição da farmacopeia brasileira que é entre 3,8 e 6,5, como pode ser observado na tabela 2.

Tabela 02: Resultados das medidas de pH

<b>Amostra</b>	<b>R</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>
1	6,54	4,7	5,64	5,95	5,74
2	6,50	4,7	5,66	6,01	5,62
3	6,49	4,72	5,62	5,99	5,78
4	6,50	4,74	5,61	5,93	5,77
5	6,48	4,72	5,57	5,97	5,81
6	6,50	4,69	5,65	5,98	5,8
7	6,46	4,71	5,64	6,00	5,8
8	6,46	4,72	5,67	5,99	5,75
9	6,47	4,71	5,62	5,98	5,80
10	6,44	4,73	5,65	6,00	5,77
<b>Média</b>	6,48	4,71	5,63	5,98	5,76
<b>DP</b>	0,027	0,014	0,028	0,023	0,053
<b>CV (%)</b>	0,415	0,303	0,490	0,389	0,915

Porém a amostra 1 do medicamento de referência (R) apresentou o valor de 6,54, além de ter apresentado também a amostra 4 e a amostra 6 no limite do valor permitido. O medicamento G2 foi o que apresentou a menor média no valor de pH com 4,74 e o medicamento de referência (R) apresentou a maior média com 6,48.

### 5.3. TESTE DE GOTEJAMENTO

A realização do teste de gotejamento permitiu a avaliação de dois parâmetros importantes: a determinação do número de gotas por mililitro e a determinação da quantidade de fármaco por gota.

Tabela 03.Média dos resultados do teste de gotejamento e Densidade

<b>Amostra</b>	<b>Nº de gotas/ mL (média)</b>	<b>Qtd de fármaco/gota (mg/gota)</b>	<b>Densidade (mg/ml)</b>
<b>R</b>	14,787	16,060	1,131
<b>G1</b>	14,619	13,039	1,131
<b>G2</b>	13,586	15,410	1,142
<b>S1</b>	24,565	9,668	1,140
<b>S2</b>	13,781	13,151	1,136

O número declarado de gotas contidas em um mililitro de cada marca analisada é: marca R: 14 a 16 gotas/ml; marca G1: 14 gotas/ml; marca G2: 20 gotas/ml; marca S1: 20 gotas/ml e marca S2: 15 gotas/ml.

O teste de gotejamento é destinado a determinar a quantidade de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota de medicamento em formas farmacêuticas líquidas que são acondicionadas em frascos com dispositivo dosador. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

As formas farmacêuticas líquidas são rodeadas de uma grande problemática, que é a questão da uniformidade da dose, tornando esta uma forma farmacêutica de difícil produção quando comparada com outras formas farmacêuticas. Os principais problemas que ocorrem são variações no que se diz respeito a densidade e viscosidade do líquido, bem como variações que ocorrem no próprio dispositivo dosador, sendo a busca pela padronização correta desses parâmetros um fator determinante para a produção e administração de formas farmacêuticas líquidas, como também ser de suma importância para toda a qualidade do processo (FORNARI, 2012).

Em 18 de março de 2002 a ANVISA preconizou, através da RDC de número 84, utilizando-se de bases legais uma forma de instituir, no país, o medicamento genérico. A maneira encontrada foi a apresentação do estudo de equivalência farmacêutica que, nesse caso (apresentação em gotas) deve haver uma determinação do número de gotas dispostas em um mililitro, para que dessa forma possa se evidenciar a concentração do fármaco. Por esse motivo, é que se faz necessário que haja uma padronização dos gotejadores utilizados ou mesmo que as indústrias de medicamento adequem a posologia indicada em suas bulas, em função do tipo de gotejador que esta sendo utilizado (SAKAI et al, 2004).

Na determinação do número de gotas por mililitro todas as marcas desobedeceram as condições estipuladas pela quinta edição da farmacopeia brasileira, exceto a marca R que declara de 14 a 16 gotas por mililitro, e a partir do teste se obteve o valor de 14,78 gotas contidas em um mililitro. A marca G1 se aproximou do valor declarado mas houve um pequeno extrapolamento, pois possui valor declarado de 14gotas/ml e apresentou 14,61 gotas/ml. Assim como a marca G1 a marca G2, S1 e S2 foram reprovadas no teste, fato este que pode ser observado na tabela 3.

A quantidade declarada de fármaco por gota (mg/gota) : marca R: 13,33 mg/gota; marca G1: 14,28 mg/gota; marca G2:10 mg/gota; marca S1: 10mg/gota e marca S2: 13,33 mg/gota foi utilizado para se determinar o valor da concentração de fármaco por gota.

A Farmacopeia Brasileira preconiza que o valor para o teor de princípio ativo por gota deve estar entre 85% e 115%, bem como não deve ter desvio padrão acima de 6,0%

Os valores encontrados na determinação da quantidade de fármaco por gota foram convertidos para valores de percentagem, obtendo o teor do princípio ativo por gota. Nesse

teste foram reprovadas as marcas R, G1 e G2 como pode ser observado na tabela 4 e na figura 9. Essa alteração no valor da quantidade de fármaco por gotas pode ocasionar uma problemática enorme, pois quando for realizado o cálculo com base nos dados obtidos através do teste ira surgir uma diferença para mais ou para menos que pode acarretar problemas oriundos da quantidade de fármaco a mais que esta sendo administrada ou pode ocasionar uma ação ineficiente do fármaco pela pouca quantidade que esta em uso.

Tabela 04: Valores de Teor defármaco por gota (%) determinados no teste de gotejamento.

<b>Amostra</b>	<b>R</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>
1	127	90	137	98	104
2	139	85	149	91	103
3	113	97	142	100	97
4	130	99	159	94	100
5	110	81	166	95	99
6	121	103	171	89	101
7	118	92	153	92	93
8	101	101	147	97	96
9	122	79	155	103	92
10	119	83	161	101	95
<b>Média</b>	120	91	154	96	98
<b>DP</b>	10,69	8,75	10,62	4,59	4,08
<b>CV (%)</b>	8,90	9,61	6,98	4,78	4,16

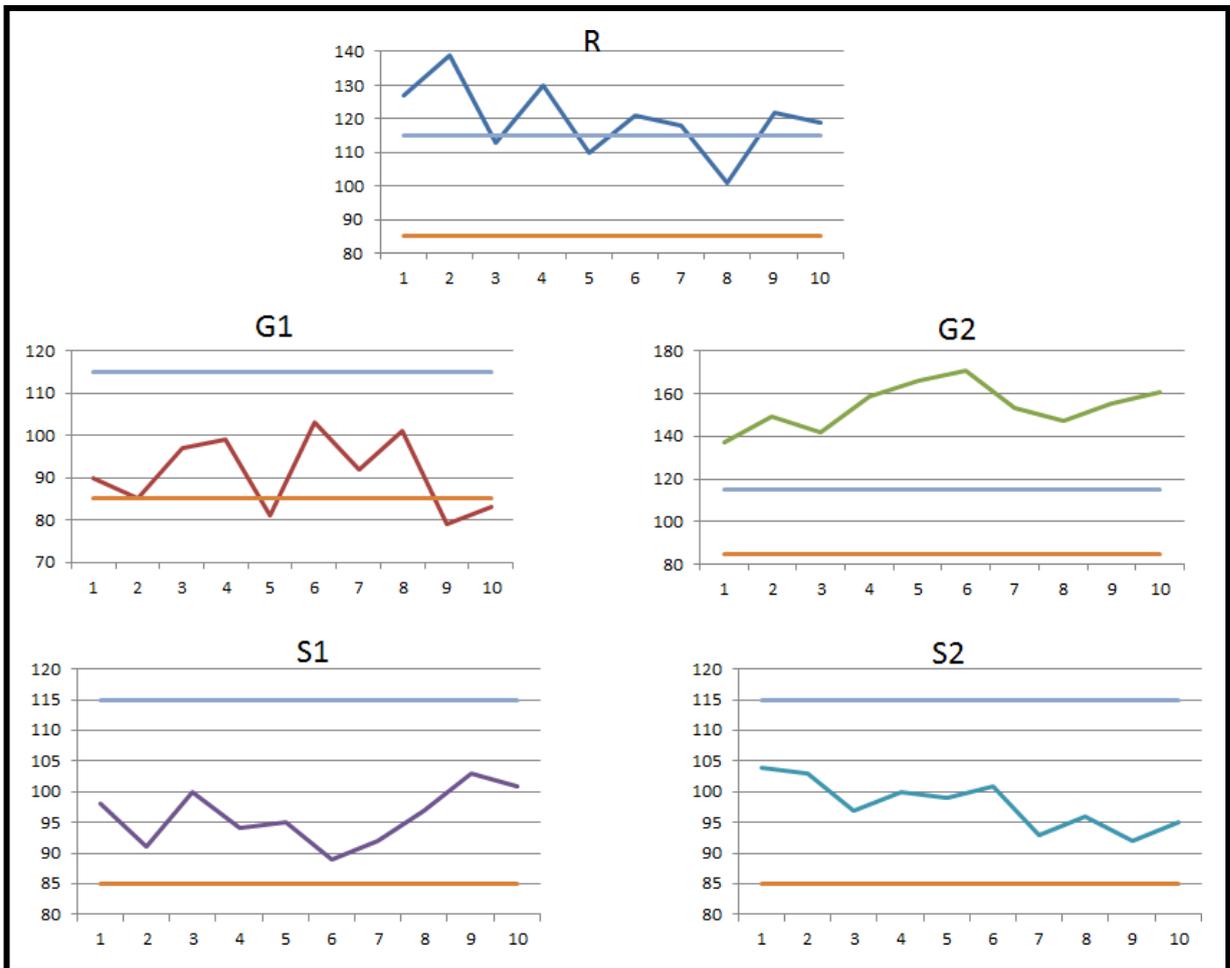


Figura 09 – Gráficos representativos da variação do teor de fármaco por gota (%).  
Fonte: Dados da pesquisa.

#### 5.4. TESTE DE DOSEAMENTO

A quinta edição da farmacopeia preconiza que o teor aceitável de paracetamol é de no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada, como também o valor de desvio padrão relativo não ser superior a 2,0%.

No teste de doseamento a marca R e S1 obtiveram 118,75% do valor declarado, por esse motivo foram reprovadas no teste como pode ser observado na tabela 5.

Tabela 05: Valores de doseamento obtido por leitura em espectrofotômetro.

Amostras	Absorbância (nm)	Média (nm)	Teor (%)
<b>Padrão</b>	0,653	0,64	-
	0,647		
	0,620		
<b>R</b>	0,786	0,76	118,75
	0,797		
	0,701		
<b>G1</b>	0,610	0,61	95,31
	0,589		
	0,636		
<b>G2</b>	0,735	0,67	104,68
	0,689		
	0,599		
<b>S1</b>	0,647	0,76	118,75
	0,771		
	0,871		
<b>S2</b>	0,561	0,58	90,62
	0,497		
	0,695		

### 5.5. ANÁLISE DAS BULAS.

Foi realizada uma análise nas bulas das marcas que foram avaliadas, com foque na posologia. O quadro 02 mostra o resultado da análise, onde a posologia descrita foi separada em dois grupos de faixa etária: crianças inferiores a 12 anos de idade e adultos/ crianças maiores de 12 anos de idade. Para crianças inferiores a 12 anos de idade todas as bulas continham a mesma informação, de 10 à 15 mg/kg/dose. Na administração deve ser atribuído que cada gota é correspondente a um quilo do peso da criança, até o teto máximo de 35 gotas. Tomando como base parâmetros descritos na bula do medicamento de referência encontramos algumas problemáticas. Realizando-se o cálculo para se obter o número máximo de miligramas que devem ser administrados em uma criança de idade inferior a dose anos, tomamos 13,3mg/gota (descrito na bula), sendo administrado cinco vezes ao dia e em sua quantidade máxima, que é de 35 gotas. A partir desses dados se chegou ao valor de 2327,5 mg/dia. Na realização do teste para se determinar a quantidade de fármaco por gota, para o medicamento de referência se chegou ao valor de 16,06mg/ gota. Utilizando esse valor em

substituição no descrito pela bula e o aplicando na mesma situação anteriormente descrita, chega-se ao valor de 2810,5 mg/dia. Verificando esses dados, observa-se que está sendo administrado uma quantidade de 483 mg (17,18%) a mais do que esta sendo descrito. O valor que foi encontrado também se mostrou superior a quantidade máxima de miligramas (15 mg) obtendo se uma diferença de 185,5 mg ( 6,60%).

Quadro 02: Posologia descrita nas bulas em função das faixas etárias.

<b>FAIXA ETÁRIA DO PACIENTE</b>	<b>POSOLOGIA DAS AMOSTRAS ANALISADAS DE ACORDO COM SUAS BULAS</b>
<b>CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS</b>	10 à 15 mg/mg/kg/dose, com intervalos de quatro a seis horas, ou seja, o medicamento deve ser administrado no mínimo quatro vezes e no máximo seis vezes ao dia. Tomar 1 gota/kg até a dosagem máxima de 35 gotas. Não exceder cinco administrações, em doses fracionadas, em um período de 24 horas.
<b>ADULTOS/ CRIANÇAS MAIORES DE 12 ANOS</b>	Variam de 500 à 1000 mg/dose com intervalos de quatro a seis horas entre cada administração. Não exceder o total de 4g por dia. O medicamento de referência afirma que a dose indicada é de 35 à 55 gotas/ dose, 3 a 5 vezes ao dia. Cada dose não pode ser superior a 1000mg/dose (55 gotas), com intervalos de quatro a seis horas, no período de 24 horas.

Esse mesmo cálculo foi utilizado para se avaliar todas as amostras e nenhuma delas estava com valor semelhante aquele que deveria ser encontrado utilizando os parâmetros descritos na bula dos medicamentos. Tomando como base a quantidade mínima de 10 mg e a máxima de 15 mg pode-se concluir que as dose mínima e máxima em miligramas para crianças inferiores a 12 anos fica entre 1750 e 2625 miligramas. Analisando a tabela 05 percebe-se que a marca R e a marca G2 ficaram acima do permitido, respectivamente com 185,5 mg e 71,87 mg a mais que o indicado para a faixa etária. A marca S1 ficou a baixo da

quantidade mínima indicada, apresentou 58,09 mg a menos que o limite inferior indicado. A marca G1 e S2 ficaram dentro dos valores estabelecidos.

Tabela 06: Valores de dose diária máxima levando em consideração os valores descritos na bula e os valores que foram encontrados na determinação da quantidade de fármaco por gota para administração em crianças de até doze anos de idade.

<b>AMOSTRA</b>	<b>Dose diária máxima em mg (valor descrito na bula)</b>	<b>Dose diária máxima em mg (valor encontrado na realização do teste)</b>	<b>Diferença em mg entre os valores descritos na bula e os determinados no teste.</b>
<b>R</b>	2327,5	2810,5	+ 483
<b>G1</b>	2499	2281,82	+ 217,18
<b>G2</b>	1750	2696,87	+946,87
<b>S1</b>	1750	1691,91	-58,09
<b>S2</b>	2327,5	2301,5	-26,0

A bula do medicamento da marca R descreve que para adultos e crianças acima de doze anos de idade não deve ser excedido a dose de 1000 mg/dose, e afirma que essas 1000 miligramas é correspondente a 55 gotas. A problemática começa a surgir, uma vez que, as 55 gotas não correspondem a 1000 mg, mas a sim 731,5 mg, dando brecha a uma diferença de 268,5 mg.

Em todas as bulas foi verificado uma certa ambiguidade em relação a um determinado ponto na posologia. Elas afirmam que o paracetamol deve ser administrado de quatro em quatro horas ou de seis em seis horas. Convertendo-se estes dados para números de vezes que o medicamento deve ser administrado iremos ter uma variação de quatro a seis vezes por um período de 24 horas. O problema é que a posologia também afirma que não se deve fazer uso de mais de cinco vezes por dia do medicamento.

## 6. CONCLUSÃO

- Foi verificado que no município de Cuité-PB são 5 as marcas de paracetamol, solução oral, mais comercializadas. Entre as cinco marcas estão medicamento de referência, dois medicamentos genéricos e dois similares;
- As cinco marcas foram aprovadas nos testes físico-químicos para determinação de volume e de pH;
- Para o teste de gotejamento, apenas o medicamento de referência obedeceu as condições estabelecidas pela quinta edição da farmacopeia brasileira na determinação do número de gotas por mililitro. Na quantidade de fármaco por gota as marcas R, G1 e G2 não obedeceram tais condições;
- No teste de doseamento as marcas R e S1 obtiveram valores não aceitáveis pela quinta edição da farmacopeia brasileira;
- Foi detectado através da análise das bulas das amostras que existe uma certa problemática quanto a questão da posologia dos medicamentos. As posologias encontram-se muitas vezes confusas e ambíguas. Também todas as marcas foram reprovadas no cálculo para se determinar a quantidade máxima e mínima de fármaco (descrito nas bulas) que são administrados por dia para crianças com idade inferior a doze anos de idade.
- A marca S2 foi o medicamento que foi aprovado em um número maior de testes. As demais marcas foram aprovadas na mesma quantidade de testes.

## 6. REFERÊNCIAS

ALVES, Antônio Vinícius; FRANCELINO, Eudiliana Vale; **Paracetamol: riscos de hepatotoxicidade e interações medicamentosas**; Centro de farmacovigilância do ceará, informe número 14; julho 2004.

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DOS MÉDICOS DE CLÍNICA GERAL; **Recomendações para o tratamento farmacológico da dor**; Revista portuguesa de clínica geral, V. 1 p. 457-464; 2007

AULTON; Michael E.; **Delineamento de formas farmacêuticas**; 2º edição; São Paulo- Artmed; 2005.

BAUMER, J. D.; RETZLAFFL, F. A.; KRUG, S.; ZETOLA, M.; BAZZO, G. C.; **Avaliação da estabilidade físico-química e microbiológicas de formulações extemporâneas líquidas de captropil para uso pediátrico**; Farmácia & Ciência, v.2, p10-22, ago./nov. 2011.

BRASIL; **Farmacopéia brasileira**, V. 1., São Paulo, atheneu, 5. Ed.; 2010.

BRASIL; **Farmacopéia brasileira**, V. 2., São Paulo, atheneu, 5. Ed.; 2010.

BRASIL; **Resolução RDC nº 210**; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 04 de agosto de 2003.

BRASIL; **Resolução RDC nº 16**; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 28 de março de 2013

BRUM, T. F. ET AL; **Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol**; Revista de ciências farmacêuticas básicas e aplicadas, p. 373-378, 2012.

BRUTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; Knollmann, B. C.; **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**; São Paulo- 12.Ed.; v. 2 p. 959; 2012.

CANONGIA, Pereira C.; PEREIRA, M. N. F.; ANTUNES, A.; **Gestão de informação e monitoramento tecnológico: o mercado dos futuros genéricos**. Perspect. Cienc. If., Belo horizonte, v 7, nº 2, p. 155-166, jul/dez 2002.

CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS, Brasília-DF, 2012.

DART, R.C.; KUFFNER, E.K.; RUMACK, B.H. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther*, v.7, n.2, p.123-134, 2000.

FELTRIN, R.; **Controle de qualidade de produto acabado e avaliação de possíveis incompatibilidades medicamentosas da mistura de brometo e ipratrópio e bromidrato de fenoterol em soluções para inalação**; UNESC; Dissertação de mestrado, 2010.

FORNARI, Anelize; **Qualidade de soluções orais de dipirona 500mg/ml armazenadas em farmácias domiciliares**; Cascavel, 2012.

GIL, E. S.; **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**; Rio de Janeiro, Apêndices, 2010.

GUIMARÃES, M. C.; UEHARA, E.; PEREIRA, R. M.; GARRAFA, V.; **O registro sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na saúde pública: a responsabilidade do estado frente à vulnerabilidade da população**; Infarma, v. 15, n ° 7-8, 2003.

HANSENCLEVER, L.; O mercado de medicamentos genéricos no Brasil ;UFRJ/IE, 2004.

HILÁRIO, M.O.E.; TERRERI, M.T.; LEN, C. A.; **Anti-inflamatórios não- hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2**, Rio de Janeiro, 2006.

*HowStuffWorks disponível em*

*[http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio/xix\\_evqfm/espec\\_conf5.html](http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio/xix_evqfm/espec_conf5.html)*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=1766](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1766) > Acesso em: 17 maio. 2014.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS T.; Fisiopatologia da dor; *archivesofveterinary Science*, v 13, n 1, p 1-12, 2008.

KATSUNG, B.G.; **Farmacologia básica e clínica**; Porto Alegre, 10. ed., 2010.

KNAPMANN, André Leandro; MELO, Eduardo Borges de;**Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: Um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de cascavel(PR, Brasil)**; Paraná, 2010.

MAIA, Luiz Fernando Oliveira; **Determinação potenciométrica de paracetamol em formulações terapêuticas através da reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky por perturbação do padrão de oscilação**; Minas Gerais, 2009

MARCO, Túlio; ZAPATA, M.; **Aspectos fisiológicos de doenças infecciosas**; 2005.

MARTINELLO, Tiago; **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura**; São Paulo, 2005.

MECANISMO DA FEBRE, Disponível em:

[http://pt-br.infomedica.wikia.com/wiki/Fisiopatologia da Febre?file=Febre3\\_FCan1.jpg](http://pt-br.infomedica.wikia.com/wiki/Fisiopatologia_da_Febre?file=Febre3_FCan1.jpg)

MELZ, Bruna Larissa; **Proposta de novo método para o doseamento de paracetamol por cromatografia líquida de alta eficiência- CLAE**; Chapecó- SC, 2010.

MINNEMAN, Kenneth; WERCKER, Lynn; **Farmacologia humana**; Rio de Janeiro, Elsevier, 2006.

NETO, P. A. Nunes ET AL; **Controle estatístico de processo aplicado ao monitoramento de envase da tintura de iodo**; Revista de ciências farmacêuticas básicas e aplicadas, p. 75-81, abril/2013.

OLIVEIRA, Adriano Carvalho; **Paracetamol**: um estudo sobre o seu uso apropriado; 2008

OLIVEIRA, Luiz Fernando; **Farmacologia da dor**; p. 37-52; 2003.

PARANÁ, Raymund; WAKSMAN, Javier C.; **Mecanismo de hepatotoxicidade medicamentosa**: exemplo do acetaminofen/paracetamol; Revista suplemento hepatotoxicidade, p. 10-13, fevereiro/2011.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; **Farmacologia**; Rio de Janeiro:apêndices, pág: 235, 236, 228, 605, 748, 752, 753, 754; 2007.

RUIZ, A. M.; CASTRO, C. G.; **Medicamentos**: falando de qualidade; 1. ed., Rio de Janeiro: ABIA, 2008

RUMEL, D.; NISHIOKA, S. A.; SANTOS, A. A. M.; **Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor**; Revista saúde pública, v. 40, nº 5, 2006.

SAKAI, M.C.; HEIDEIER, C.; SOUZA, A. B.; **Avaliação dos gotejadores de diferentes marcas de paracetamol gotas comercializados no mercado brasileiro**; Infarma; v. 16; p. 3- 4; 2004.

SANTOS, G. N.; ARAGÃO, C. C. V.; FURLAN, C. M.; **Estudo da estabilidade acelerada de solução oral de paracetamol 200mg/mL, distribuída no sistema único de saúde-SUS**; Revista brasileira de ciências da saúde; ano VII, nº 22, out/dez 2009.

SANTOS, V.L.P.; **Estabilidade e tempo de vida útil de fármacos e medicamentos**; Porto; 2012.

SANTANA, A. K. K.; JÚNIOR, S. G.; NETO, P. P V.; OLIVEIRA, M.S.; **Qualificação de fornecedor de batoque para a utilização nos produtos do LAFEPE, dipirona e paracetamol em gotas, através do teste de gotejamento**, 2003.

SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.;  
ROLIM Neto, P.J; **Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para indústria farmacêutica**; RevCiêncFarm Básica Apl., 2009;30(2):129-135