



AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE AMOXICILINA PRODUZIDAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

EVALUATION OF QUALITY OF AMOXICILLIN CAPSULES PRODUCED IN COMPOUNDING PHARMACIES

ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LÃS CÁPSULAS DE AMOXICILIN PRODUCIDAS EN FARMACIAS MAGISTRALES

Dias, Iara Lúcia Tescarollo⁽¹⁾; Almeida, Rodrigo Luis de Barros⁽²⁾; Carriero, Edmar Fidelis⁽²⁾

Laboratório de Controle de Qualidade
Curso de Farmácia - Universidade São Francisco USF – Campinas – São Paulo

¹Professor de Controle de Qualidade - Orientador

²Graduado do Curso de Farmácia - USF

Autor para correspondência e-mail: iaratescarollo@hotmail.com

Recebido em 09/04/2011, Aceito em 05/12/2011.

RESUMO: O controle de qualidade de formas farmacêuticas manipuladas constitui uma ferramenta importante para assegurar a eficácia e a segurança dos medicamentos magistrais, desta forma, este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de amoxicilina provenientes de duas diferentes farmácias de manipulação, sendo caracterizadas como Amostra A e Amostra B. As formulações foram avaliadas utilizando metodologia preconizada pela Farmacopeia Brasileira. Os testes realizados foram: identificação, peso médio, doseamento, uniformidade de dose por variação de peso e dissolução. As formulações apresentaram-se dentro dos limites preconizados quanto ao peso médio que se manteve dentro da variação permitida (7,5%); teor de 101,97% para Amostra A e 101,77% para Amostra B; uniformidade de conteúdo por variação de peso dentro dos limites especificados

para M ($1 \pm 0,25$), porém encontraram-se fora das especificações para o teste de dissolução Etapa 1.

PALAVRAS-CHAVE: amoxicilina, cápsulas manipuladas, controle de qualidade

SUMMARY: The quality control of pharmaceutical forms is an important tool to ensure the effectiveness and safety of medicines masterful thus, this study aimed to evaluate the quality of amoxicillin capsules from two different pharmacies, be characterized as Sample A and Sample B. The formulations were evaluated using the methodology proposed by the Brazilian Pharmacopoeia. The tests were performed: identification, weight, dosage, dose uniformity by weight variation and dissolution. The formulations were within the recommended limits as to the weight that remained within the allowable variance (7.5%) content of 101.97% for Sample A and Sample B to 101.77%; variation for content uniformity weight within the specified limits for M (1 ± 0.25), but found himself out of the specifications for dissolution test Step 1

KEYWORDS: amoxicicillin, compounded capsules, quality control

RESUMEN: El control de calidad de las formas farmacéuticas manejan es una herramienta importante para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos magistrales por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo evaluar la calidad de las cápsulas de amoxicilina a partir de dos diferentes farmacias, se caracteriza por la muestra A y la muestra B. Las formulaciones fueron evaluados utilizando la metodología propuesta por la Farmacopea Brasileira. Las pruebas se realizaron: identificación, peso, dosis, uniformidad de la dosis por variación del peso y disolución. Las formulaciones se encontraban dentro de los límites recomendados en cuanto al peso que se mantuvo dentro de la variación permitida (7,5%) el contenido del 101,97% de la muestra A y muestra B de 101,77%, la variación de la uniformidad de contenido peso dentro de los límites especificados para M ($1 \pm 0,25$), pero se encontró fuera de las especificaciones de prueba de disolución Etapa 1.

PALABLAS CLAVE: amoxicilina, capsulas, calidad

INTRODUÇÃO

A amoxicilina (Figura 1) é um antibiótico pertencente à classe das penicilinas semi-sintéticas e é

amplamente prescrita para o tratamento de infecções bacterianas das vias aéreas superiores devido ao seu espectro de ação ampliado (Petri, 2007).

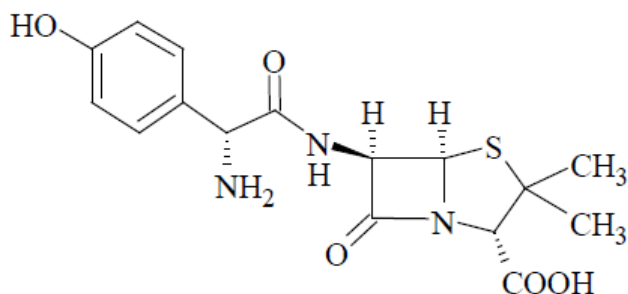


Figura 1 Fórmula estrutural da amoxicilina (Brasil, 2010a).

A amoxicilina é amplamente indicada no combate a *S. pyogenesi* e contra muitas cepas de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e pode ser administrada concomitantemente a um inibidor de betalactamase, como o ácido clavulânico ou sulbactam, isso expande acentuadamente o espectro de ação do fármaco. A amoxicilina foi desenvolvida para uso oral, portanto é estável na presença do ácido clorídrico no suco gástrico. Após a administração oral de uma dose de 500mg atinge concentração plasmática de 7 - 7,5 mg/mL em 2h. A presença de alimento no trato gastrointestinal não interfere na sua absorção e em virtude de sua absorção ser de aproximadamente (Abrantes *et al*, 2008; Petri, 2007). A amoxicilina apresenta-se como pó cristalino branco, ou quase branco, a solução a 0,2% apresenta pH entre 3,5 e 6,0. Funde-se em temperatura

próxima de 194°C. O fármaco é usado na forma triidratada sendo as doses expressas em termos de equivalente da base, ou seja, 1,15 g de amoxicilina triidratada é equivalente a 1,0g de amoxicilina base (Villanova & Sá, 2009; Farmacopeia Brasileira, 2010a).

O fármaco é comercializado nas formas farmacêuticas industrializadas em pó para suspensão oral, comprimidos e cápsulas e recentemente na forma de cápsulas preparadas em farmácias magistrais (Villanova & Sá, 2009). Para obtenção do efeito terapêutico, após a administração oral na forma de cápsulas é necessário que o fármaco seja liberado e dissolvido nos fluídos gastrintestinais para que sua absorção seja plena e completa, entretanto, freqüentemente cápsulas geram problemas de biodisponibilidade em

virtude de erros ligados a formulação e ou fabricação (Allen *et al*, 2007).

O controle de qualidade de formas farmacêuticas manipuladas constitui uma ferramenta importante para assegurar a eficácia e a segurança dos medicamentos magistrais (Ferreira, 2008). Além disso, a resolução RDC nº 67 de 2007 da ANVISA, estabelece que a farmácia magistral deva possuir na sua infraestrutura, uma área ou local de controle de qualidade devidamente equipado para a realização dos testes básicos (Brasil, 2007). A realização destes testes não abole, em nenhuma circunstância, a necessidade de atendimento aos requerimentos completos relacionados nas monografias farmacopéicas (Ferreira, 2008). No caso da forma farmacêutica cápsula, os testes que garantem a qualidade das mesmas são: peso médio, uniformidade de conteúdo, desintegração, dissolução e teor, uma vez que a não conformidade de qualquer destes parâmetros prejudica a biodisponibilidade dos princípios ativos (Brasil, 2007).

Embora o processo magistral seja regulamentado e fiscalizado, ainda há descrédito quanto a qualidade do medicamento manipulado, uma vez que estudos demonstram que há falhas principalmente na uniformidade de conteúdo das cápsulas (Meneghini & Adams, 2007; Pissato *et al*, 2006;

Marcatto *et al*, 2005; Caiaffa *et al*, 2002). A preocupação com a manipulação de antibióticos em farmácias magistrais é ainda maior em virtude do crescente aparecimento de bactérias resistentes (Klein & Goulart, 2008; Murray; Rosenthal & Pfaller, 2006), uma vez que, possíveis problemas na formulação e manipulação interferem na biodisponibilidade gerando ineficácia terapêutica e proporcionando a possibilidade do aparecimento de resistência bacteriana que atualmente é um problema de saúde pública mundial.

Assim, o objetivo deste trabalho consistiu na avaliação da qualidade de cápsulas de amoxicilina provenientes de duas diferentes farmácias magistrais empregando-se os métodos farmacopeicos. As amostras foram selecionadas tendo como base a cidade de Campinas - SP.

A determinação da qualidade dos medicamentos magistrais se faz necessária em virtude do aumento de problemas relacionados aos medicamentos manipulados, principalmente os desvios de qualidade, que geram desconfiança da qualidade do produto e descrédito do seguimento (Meneghini & Adams, 2007; Pissato *et al*, 2006; Marcatto *et al*, 2005; Caiaffa *et al*, 2002).

MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras de cápsulas de amoxicilina 500mg foram provenientes de duas farmácias magistrais de Campinas – São Paulo, sendo a Amostra A proveniente da Farmácia A e a Amostra B proveniente da Farmácia B. A amoxicilina triidratada padrão secundário (grau de pureza: 98,4%) foi utilizada no teste de teor e dissolução. Os reagentes usados foram de grau de pureza pró-análise. Além dos equipamentos normalmente utilizados em laboratório de controle de qualidade de medicamentos, foram empregados os seguintes: Balança analítica - Bioprecisa modelo FA2104N; Desintegrador - Nova Ética modelo 301-3 AC; Dissolutor - Nova Ética modelo 299-3; Espectrofotômetro - Biospectro modelo SP-220; Banho de Ultra-som - Unique modelo USC-800.

Teste de identificação

A identificação da amoxicilina das amostras A e B foi feita com uma solução de 0,02 % (p/V) em etanol R empregando-se a espectrofotometria de absorção no ultravioleta conforme metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010a). O resultado obtido foi comparado com o padrão.

Determinação de peso médio

As determinações do peso médio das amostras A e B foram feitas de acordo com o método e critérios preconizados na Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b). Através da pesagem individual de 20 cápsulas de amoxicilina contendo 500 mg. A seguir, o conteúdo foi removido e as cápsulas foram pesadas novamente. Calcularam-se o peso médio, o desvio-padrão (DP) e o desvio padrão relativo (DPR %). De acordo com a especificação farmacopeica, os resultados devem estar dentro de um desvio permitido de $\pm 7,5$ %.

Determinação da curva analítica

A determinação quantitativa da amoxicilina foi efetuada por espectrofotometria no ultravioleta, seguindo procedimento do teste de dissolução descrito na Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010a). Pesou-se exatamente a quantidade equivalente a 0,2 g em relação à substância seca do padrão de amoxicilina, a seguir, transferiu-se para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 50 mL de etanol R, e submeteu-se a agitação em ultra-som durante 15 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente. Procedeu-se diluições até as concentrações de 120 $\mu\text{g/mL}$, 140 $\mu\text{g/mL}$, 160 $\mu\text{g/mL}$, 180 $\mu\text{g/mL}$ e 200 $\mu\text{g/mL}$. As leituras foram feitas no comprimento de onda e

274nm, utilizando-se cubetas de quartzo e etanol R como branco.

Doseamento

Para determinação do teor removeu-se e homogeneizou-se o todo o conteúdo de 10 cápsulas de cada amostra, pesou-se exatamente o equivalente a 0,2 g de amoxicilina em relação à substância seca, transferindo-se, a seguir, para balão volumétrico de 100 mL. Adicionou-se 50 mL de etanol R, e submeteu-se a agitação em ultra-som durante 15 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente. Filtrou-se 10 mL

da solução e procedeu-se diluição em meio aquoso até a concentração de 160µg/mL e realizou-se leitura no espectro de absorção no ultravioleta na faixa de 274nm, comparando-se com o padrão. As análises foram realizadas em triplicatas obtendo-se a média, o desvio-padrão (DP) e o desvio-padrão relativo (DPR %). De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010a) as amostras devem conter não menos que 90% e não mais que 120% em relação à substância anidra. Os cálculos utilizados na determinação do teor das cápsulas foram obtidos a partir da Equação 1.

$$\%: \frac{\text{Abs. A} \times \text{mP} \times \text{FDA} \times 100}{\text{Abs. P} \times \text{FDP} \times \text{DT}}$$

Equação 1

Onde: Abs. A: Absorbância da amostra; Abs. P: Absorbância do padrão; FDA: Fator de diluição da amostra; FDP: Fator de diluição do padrão; mP: massa do padrão e DT: Dose terapêutica

Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de conteúdo de doses unitárias foi efetuada pelo método de variação de peso conforme proposto na Farmacopeia Brasileira (2010b). Neste método a quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. O teste foi realizado pesando-se, exatamente e individualmente, 10 cápsulas, preservando a identidade de cada

uma. Removeu-se, cuidadosamente, o conteúdo, a seguir, as cápsulas vazias foram novamente pesadas. Calculou-se o peso do conteúdo de cada cápsula e, a partir do resultado do doseamento, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade de acordo com as especificações farmacopeicas.

O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação (VA) calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1 (L1=15),

e se estiver dentro de um limite L2 (L2= 25), que corresponde ao desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M

(Valor de Referência) utilizado nos cálculos do Valor de Aceitação conforme Equação 2.

$$VA = |M - X_m| + Ks$$

Equação 2

Onde: X_m : Média dos resultados dos conteúdos individuais, expresso como percentual sobre a quantidade declarada; M: Valor de Referência; K: Constante de aceitabilidade sendo 2,4 para $n= 10$ e 2,0 para $n=30$; s: Desvio-padrão dos resultados.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b) o Valor de Referência (M) assume diferentes valores de acordo com a quantidade de ativo adicionada pelo fabricante e do resultado médio dos conteúdos. Baseado nos cálculos, nenhum resultado individual deve ser menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$.

Tempo de desintegração

O teste para determinação do tempo de desintegração das cápsulas das duas amostras foi realizado conforme método descrito na Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b), utilizando-se 06 cápsulas de cada amostra para o teste, água a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ como líquido de imersão no aparelho desintegrador e observou-se ao longo de 45 minutos. Após esse período todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

Teste de dissolução

O teste de dissolução das amostras foi realizado conforme condições descritas na Farmacopéia Brasileira (2010a), empregando-se como meio de dissolução, 900 mL de água, aparelhagem cesta, 100rpm, tempo de 90 minutos e utilizando-se 06 unidades de cada amostra.

Após o término da dissolução, retirou-se e filtrou-se uma alíquota de 25 mL, em balão volumétrico de 50 mL e completou-se o volume com água destilada. Procedeu-se diluição até a concentração de $100 \mu\text{g/mL}$ e medida as absorvâncias das soluções em 272nm, utilizando-se o mesmo solvente como branco. Com o resultado das leituras procedeu-se o cálculo das concentrações e comparando com as leituras obtidas com a solução padrão na concentração de 0,01% (p/V) preparada no mesmo solvente. A Farmacopéia Brasileira estabelece que não menos que 80% da quantidade

declarada devem estar dissolvidos ao final de 90 minutos. Os cálculos para determinação da quantidade de fármaco liberado no meio de dissolução foram obtidos através da Equação 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

É responsabilidade do formulador o desenvolvimento de formulações estáveis, eficazes e seguras durante todo o tempo que durar seu prazo de validade. Neste trabalho foram realizados testes de qualidade em cápsulas magistrais

contendo amoxicilina 500 mg/unidade. Procedeu-se primeiramente o ensaio para identificação do fármaco nas amostras A e B uma vez que a não conformidade deste parâmetro repercute na reprovação do lote. As determinações da variação de peso e dados do DP (Desvio-padrão) e DPR (Desvio-padrão relativo) das amostras estão representadas na Tabela 1. As duas amostras apresentaram resultados satisfatórios dentro dos limites superiores e inferiores, podendo ser indicativo de que o processo de encapsulação foi realizado corretamente.

Tabela 1 Valores dos pesos médios das amostras de cápsulas manipuladas contendo amoxicilina 500 mg

Resultados	Amostras			
	A		B	
	Cápsulas cheias	Conteúdo	Cápsulas cheias	Conteúdo
Peso médio (g)	0,845	0,713	0,805	0,678
DP	0,017	0,014	0,015	0,050
DPR (%)	2,00	1,96	1,86	7,37

Legenda: DP: Desvio-Padrão; DPR: Desvio-Padrão Relativo. Variação Média Permitida 7,5% (Brasil, 2010b)

Os testes de identificação, doseamento, uniformidade de conteúdo e dissolução foram realizados utilizando-se método espectrofotométrico, seguindo-se os procedimentos descritos na Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010a). A construção da curva

analítica (Figura 2) teve como objetivo avaliar a linearidade do método e a faixa de concentração de leitura. O coeficiente de correlação linear obtido, $R^2 = 0,9999$, se demonstrou linear para a faixa de concentração estabelecida no método.

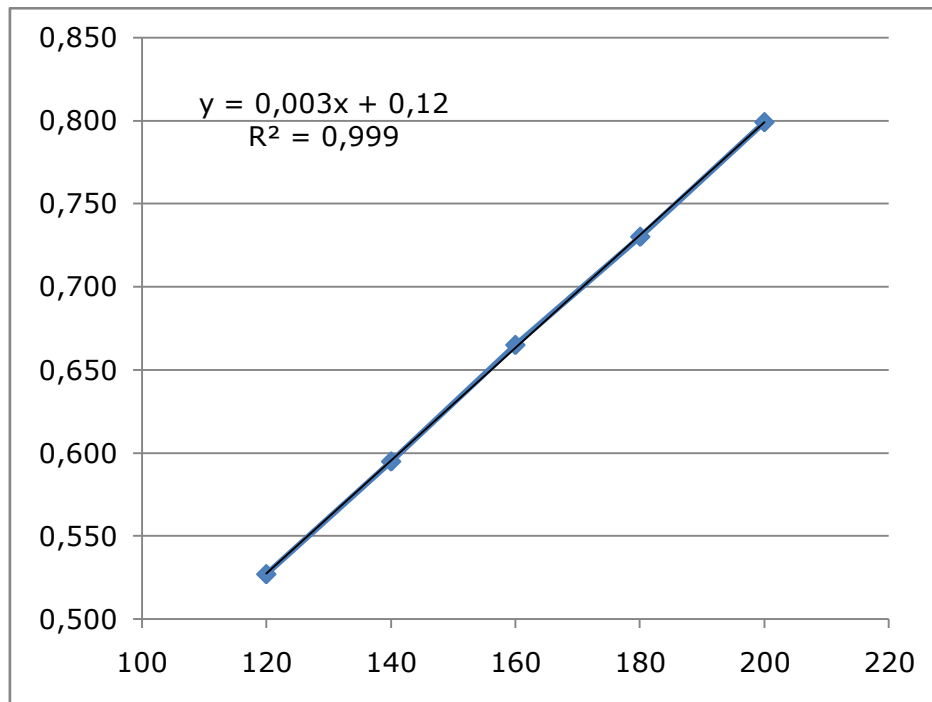


Figura 2 Curva analítica da amoxicilina padrão em solução aquosa nas concentrações de 120 µg/mL, 140 µg/mL, 160 µg/mL, 180 µg/mL e 200 µg/mL, obtida na região do ultravioleta em 274 nm, utilizando o solvente como branco.

A identificação, foi realizada através da comparação das absorbâncias do padrão e das amostras na região do ultravioleta, para soluções preparadas na concentração de 0,02% (p/V) em etanol R. O espectro de absorção no ultravioleta, na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) em etanol, exibiram máximos em 230 nm e em 274 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amoxicilina tri-hidratada padrão, comprovando a presença do fármaco nas amostras testadas.

O ensaio para determinação do teor de amoxicilina em cápsulas não pôde ser realizado através do método iodométrico que é convencionalmente

descrito na Farmacopéia Brasileira (2010a), pelo fato de que as farmácias magistrais utilizaram amido como excipiente. Cabe salientar que o amido é utilizado como indicador no método iodométrico, a presença do mesmo em excipientes para cápsulas dificulta a visualização do ponto de viragem em análises volumétricas (Gil & Matias, 2007). Desta forma o percentual do teor das amostras foi obtido através de espectrofotometria e os resultados revelaram-se dentro dos parâmetros farmacopeicos de no mínimo 90% e no máximo 120% (Tabela 3). Ressalta-se que a determinação espectrofotométrica foi possível uma vez que as amostras de

amoxicilina foram produzidas em cápsulas transparentes.

Tabela 3 Resultados da determinação do teor das amostras de cápsulas de amoxicilina 500mg.

Teste	Teor (%)	
	Amostra A	Amostra B
1	102,45	99,14
2	100,46	104,04
3	103,00	102,14
Média	101,97	101,77
DP	1,34	2,47
DPR (%)	1,31	2,42

Legenda: DP: Desvio-Padrão; DPR: Desvio-Padrão Relativo. Variação Permitida de no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada (Brasil, 2010b)

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. De acordo com a Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b) o teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. A uniformidade de dose pode ser avaliada por dois métodos: Variação de Peso (VP) e Uniformidade de Conteúdo (UC).

Para este trabalho, optou-se pelo método de Variação de Peso, pois as cápsulas de amoxicilina encerram acima de 25% de fármaco em cada unidade. De acordo com os resultados obtidos na determinação do conteúdo

unitário de cada cápsula (Tabela 4) foi possível determinar o Valor de Aceitação, que para o ensaio de ambas as amostras foi < 15 para K (constante de aceitabilidade para $n=10$) correspondente a 2,4 e M (valor de referência calculado) equivalente a 100 (Brasil, 2010b). As amostras encontram-se dentro dos limites especificados, sendo que nenhuma unidade se apresentou acima ou abaixo de M ($1 \pm 0,25$), ou seja nenhuma unidade encontrou-se abaixo de 75% ou acima de 125% (Tabela 4).

O ensaio de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas ao teste. A Farmacopéia Brasileira (2010b) preconiza que após 45

minutos as cápsulas devam estar totalmente desintegradas. No ensaio amostras A e B se apresentaram dentro desta faixa sendo o tempo máximo de desintegração de 11 minutos.

Tabela 4 Resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose pelo método Variação de Peso das cápsulas de paracetamol 500 mg.

Cápsulas testadas (n)	Amostra A		Amostra B	
	Conteúdo das cápsulas (mg)	Teor estimado (%)	Conteúdo das cápsulas (mg)	Teor estimado (%)
1	0,683	95,7	0,605	90,9
2	0,697	97,6	0,616	92,5
3	0,712	99,7	0,696	104,5
4	0,713	99,9	0,692	103,9
5	0,717	100,4	0,702	105,4
6	0,718	100,6	0,605	90,8
7	0,720	100,9	0,608	91,2
8	0,722	101,1	0,705	105,9
9	0,725	101,6	0,701	105,2
10	0,729	102,1	0,729	109,4
Média	0,713	99,9	0,666	100,2
Desvio-padrão (s)	0,014		0,050	

Teor estimado: Cálculo efetuado a partir da Farmacopéia Brasileira (2010b).

O teste de dissolução envolve a quantificação do fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica, por unidade de tempo, em condições padronizadas de temperatura, agitação, meio e interface sólido/líquido. Os resultados do ensaio estão ilustrados na Tabela 5. Nem todas as unidades das amostras se apresentaram dentro dos parâmetros especificados, ou seja, segundo a

Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010a; Brasil, 2010b), onde Q% é de 80% e no primeiro estágio corresponde a 80+5%, portanto as amostras A e B não passaram na Etapa 1. Além disso, é possível verificar que a Amostra B apresenta resultados de dissolução numa larga faixa o que pode caracterizar comprometimento liberação do fármaco.

Tabela 5 Resultados no teste de dissolução das amostras de cápsulas de amoxicilina 50mg.

Cubas	% de dissolução*	
	Amostra A	Amostra B
1	93,7	81,9
2	97,9	82,0
3	108,9	102,0
4	102,0	111,0
5	90,2	109,8
6	83,0	115,5
Média	95,9	100,3
DP	9,12	14,90
DPR (%)	9,50	14,84

Legenda: DP: Desvio-Padrão; DPR: Desvio-Padrão Relativo. * Teste de dissolução: Estágio 1.

Os resultados dos ensaios de peso médio, teor, uniformidade por variação de peso e tempo de desintegração das cápsulas mostraram-se satisfatórios e dentro das especificações com exceção do teste de dissolução efetuado apenas para Etapa 1. Isso pode caracterizar um importante desvio de qualidade das formulações uma vez que compromete a terapêutica estabelecida pela clínica, no caso da utilização de antibióticos além da ineficácia terapêutica ainda há a possibilidade do surgimento de resistência bacteriana ao antibiótico que atualmente é um problema de saúde pública mundial.

Para assegurar que as farmácias de manipulação ainda apresentam problemas de qualidade em relação aos produtos manipulados,

seria necessário analisar um número maior de amostras manipuladas, entretanto, os resultados evidenciam que as farmácias em questão infringem a RDC nº67 de 2007 por manipular fármacos contemplados pela indústria farmacêutica.

Esse problema poderia ser facilmente reduzido se as farmácias cumprissem a legislação ou implementassem o controle de qualidade de produtos acabados, que além de garantir a qualidade dos medicamentos assegura a credibilidade do setor.

CONCLUSÃO

Diante das condições experimentais empregadas neste trabalho, foi possível concluir que as cápsulas manipuladas encontram-se

dento dos limites farmacopeicos estabelecidos para a identidade, peso médio, teor, uniformidade de conteúdo por variação de peso, desintegração, porém não atenderam aos limites especificados para o teste de dissolução Etapa 1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrantes, P.M.; Magalhães, S.M.S; Acurcio, F.A.; Sakurai, E. A qualidade da prescrição de antimicrobianos em ambulatórios públicos da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, MG. *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2008, 13:711-720. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/csc/v13s0/a21v13s0.pdf>.

Allen, Jr, L.V.; Popovich, N.G.; Ansel, H.C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, 231-241.

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, Anexo 1, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre o regulamento técnico de Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais para Uso Humano em Farmácias. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 08 de outubro de 2007.

Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010a, 2: 73-75.

Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010b, 1: 59-80.

Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 26 de outubro de 2010.

Caiaffa, M.C.; Oliveira, D.L.; Pinheiro, V.A., Guerra, M.O.; Pinho, J.J.R.G. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. *Revista Lecta*. 2002, 20(1):77-90.

Dias, I. L. T. Almeida, R. L. B. Carreiro, E. F. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. VIII (4), 27 - 40, 2011.

Gil, E.S.; Matias, R. Métodos clássicos de doseamento. In GIL, E.S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007, Cap. 12, p.205-223.

Klein, G.; Goulart, L.S. Prevalência de staphylococcus aureus multirresistentes em amostras biológicas do Laboratório Osvaldo Cruz, Uruguaiana-RS. *Revista Brasileira de Farmácia*. 2008, 89(2):121-124.

Marcatto, A.P.; Lamim, R.; Block, L.C.; Bresolin, T.M.B. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2005, 26(3): 221-225.

Meneghini, L.Z.I.; Adams, A.I.H. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. *Revista Brasileira de Farmácia*. 2007, 88(2): 67-70.

Murray, P.R.; Rosenthal, K.S.; Pfaller, M.A. *Microbiologia médica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, 228-229.

Petri, W.A.Jr. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007, 1015-1036.

Pissatto, S.; Prado, J.N.; Morais, E.; Foppa, T.; Murakami, F.S.; Silva, M.A.S. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de Fluoxetina. *Acta Farm Bonaerense*. 2006, 25(4): 550-554.

Villanova, J.C.O.; As, V.R. Excipientes: Guia Prático Para Padronização. Formas Farmacêuticas Orais Sólidas e Líquidas. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2009, 53-55.