



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário Assis Gurgacz

**QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ALBENDAZOL DE USO HUMANO E
VETERINÁRIO**

CASCADEL

2017

DJNYFER MARY BRONDANI

**QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ALBENDAZOL DE USO HUMANO E
VETERINÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Centro Universitário Assis Gurgacz, FAG, Curso de
Farmácia.

Professor Orientador: Giovane Douglas Zanin.

CASCADEL

2017

DJNYFER MARY BRONDANI

**QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ALBENDAZOL DE USO HUMANO E
VETERINÁRIO**

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia do Centro Universitário Assis Gurgacz,
como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do
Professor Giovane Douglas Zanin.

BANCA EXAMINADORA

Giovane Douglas Zanin
Mestre

Nome do Professor Avaliador
Titulação do Professor Avaliador

Nome do 2º Professor Avaliador
Titulação do Professor Avaliador

Cascavel, 20 de Novembro de 2017.

SUMÁRIO

REVISÃO DA LITERATURA	5
ARTIGO: QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ALBENDAZOL DE USO HUMANO E VETERINÁRIO.....	25
Análise do Aspecto Visual.....	30
Análise de Peso Médio.....	32
Teste de Dureza.....	33
Teste de Friabilidade.....	35
Teste de Desintegração.....	36
Análise de Doseamento.....	38
Uniformidade de Doses Unitárias.	40
Análise do Perfil de Dissolução.	41
ANEXO 1: NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA	50

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.

A busca pela cura e por recursos que aliviem o sofrimento humano são muito primitivos, pois, desde a época da pré-história, os mais antigos habitantes utilizavam plantas para o alívio das enfermidades e a cura de doenças (MELLO, 2008).

Na idade média, os boticários se tornaram os artesãos dos medicamentos, sendo os responsáveis pela regulamentação do processo de produção dos medicamentos (FERST, 2013).

No ano de 1877, o surgimento de uma invenção foi o marco na história da indústria farmacêutica. A empresa americana John Wyeth & Brother patenteou o “compressed tablets”, através de uma máquina giratória inovadora na prensagem de comprimidos, a qual foi desenvolvida por Harry Bower, funcionário da empresa em questão. Essa modificação trouxe um dos grandes avanços mundiais, a substituição das tarefas humanas pelas máquinas (equipamentos) (VALDUGA, 2009).

O surgimento da indústria farmacêutica moderna se deu a partir da Segunda Guerra Mundial, onde os governantes notaram que os soldados morriam mais devido às enfermidades do que no combate. A partir disso, os governos investiram muito na indústria farmacêutica, sempre visando a proteção e recuperação de suas tropas. Nesse contexto, a indústria farmacêutica se consolidou uma das maiores e mais importantes da época (FERST, 2013).

Na década de 50, as grandes empresas começaram a conquistar posições de liderança a nível mundial devido às suas internacionalizações. Com isso, ampliaram seus mercados para os países subdesenvolvidos, chegando também no Brasil (FERST, 2013).

No Brasil o desenvolvimento do setor farmacêutico ocorreu tardiamente, somente no ano de 1880 é que surgiram as primeiras indústrias (TRIBEIRA, 2012). O Estado foi um dos grandes incentivadores da indústria farmacêutica, pois, impulsionou a produção de vacinas, soros e medicamentos, visando tratar as questões de saúde pública, prevenção e o combate de doenças (DUARTE, 2015).

A história da indústria farmacêutica no Brasil é marcada por dois momentos bem distintos. O primeiro é caracterizado pelo domínio absoluto dos laboratórios multinacionais. O segundo é a ascensão das empresas brasileiras dos medicamentos genéricos, os quais em menos de dez anos, chegaram à liderança do setor no quesito de vendas. O terceiro momento é um marco recente na história, trata-se dos fabricantes de medicamentos de biotecnologia. Muitos laboratórios se dedicaram de forma exclusiva à produção de drogas extremamente sofisticadas, as quais são sintetizadas pela manipulação genética de células e destinadas ao tratamento de doenças mais

complexas. A biotecnologia é considerada, a ultima fronteira do conhecimento na área farmacêutica, porém, seu preço é muito elevado (BRITO, 2009).

A indústria farmacêutica mundial é composta por muitas empresas, os números chegam a 10 mil. Os Estados Unidos é o maior produtor desse mercado, bem como o maior consumidor. As maiores empresas multinacionais exportadoras, estão localizadas na Suíça, Alemanha, Irlanda, Dinamarca, Suécia, Bélgica e Grã-Bretanha. Já os países do leste Europeu, como a Itália, Noruega, Japão, Coréia, Austrália e Finlândia são as maiores importadoras desse mercado (ISSE, 2011).

O valor da indústria farmacêutica está diretamente relacionado aos impactos que gera a sociedade, pois a mesma possibilita o tratamento de doenças e propicia o aumento da expectativa de vida, aliado a qualidade de vida das pessoas (ISSE, 2011).

O mercado mundial do Complexo Industrial da Saúde é avaliado em US\$ 1 trilhão. Somente a indústria farmacêutica corresponde a cerca de US\$ 670 bilhões, a indústria de vacinas a US\$ 9 bilhões, a indústria de reagentes de diagnostico a US\$ 25 bilhões e a indústria de produtos médicos cerca de US\$ 300 bilhões. No Brasil, o mercado farmacêutico movimenta em torno de R\$ 28 bilhões, apresentando uma alta taxa de crescimento anual, sendo apontados entre os 10 maiores mercados farmacêuticos do mundo (NOGUEIRA, 2010).

A estrutura da cadeia produtiva da indústria farmacêutica é subdividida em quatro estágios, são eles: Pesquisa e Desenvolvimento, Produção de Farmoquímicos, Produção de Medicamentos, Marketing e Comercialização (BERMUDEZ, 1995).

Segundo Isse (2011), o desenvolvimento de um medicamento é um processo longo, trabalhoso e de um custo bastante elevado. Como são necessárias diversas comprovações, através dos testes de segurança, eficácia e qualidade do medicamento formulado, o mesmo demanda um longo tempo para ser disponibilizado no mercado e seu custo gira em torno de aproximadamente 2 bilhões de reais.

Conforme estudos são selecionados de 5.000 a 10.000 moléculas que apresentam um possível efeito terapêutico, porém, somente cerca de 250 entram na fase do teste pré-clínico, posterior a isso, possivelmente apenas 5 serão estudadas em seres humanos e somente uma chegará ao mercado, após a realização de todos os testes necessários, aprovação e registro para uso terapêutico. Diversas moléculas são abandonadas durante o período de estudo, pois apresentam efeitos nocivos à saúde. Outras moléculas promissoras são descartadas na fase final por apresentarem efeitos secundários (ISSE, 2011).

Diversas indústrias de medicamentos farmacêuticos humanos também produzem medicamentos para uso veterinário. A maioria delas são empresas multinacionais, como a Pfizer, Bayer, Novartis, Boehringer, Eli Lilly, Fort Dodge e Ingelheim. O faturamento dessas empresas chega a aproximadamente 5%, embora esse percentual não seja representativo no seu faturamento

global as mesmas são apontadas como as líderes mundiais no mercado de saúde animal (CAPANEMA, 2007).

Para Nogueira (2010), o mercado farmacêutico mundial é cerca de 30 vezes maior que o mercado farmacêutico veterinário. Porém, como uma caracteriza a complementariedade da outra na elaboração dos medicamentos, as economias do mercado farmacêutico veterinário são extremamente relevantes, devido ao fato da diminuição de custos com a fase de pesquisa e desenvolvimento dos fármacos.

O Brasil está entre os cinco maiores mercados veterinários do mundo e seu crescimento se encontra em evidência nos últimos anos. Esse acréscimo se dá devido ao fato de que o Brasil é um dos grandes centros de produção para as multinacionais e através disso ocorre o aumento das importações dos produtos veterinários. Outro fato de maior relevância é que devido a um aumento na exigência para comercialização dos fármacos e através de uma maior fiscalização sanitária esse aumento vem sendo sustentado (CAPANEMA, 2007).

Segundo o artigo nº4 do decreto 5053/2004, devem estar registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, todos os estabelecimentos que manipulem, fabriquem, fracionem, rotulem, envasem, realizem o controle de qualidade, armazenem, distribuam, comerciem, importem ou exportem produtos de uso veterinário, os mesmos devem possuir obrigatoriamente esse licenciamento que é expedido pelo órgão competente citado acima (MAPA, 2004).

Desde 2012, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) permitem que a produção dos medicamentos de uso veterinário seja realizada nas mesmas instalações licenciadas para a fabricação de medicamentos de uso humano. A autorização é válida somente para os casos em que o produto veterinário a ser manipulado contenha insumos aprovados para uso humano. Já para a produção de medicamentos com princípios ativos ou excipientes de uso exclusivo (veterinário ou humano) deve ocorrer em instalações separadas (BRASIL, 2012).

As instalações e equipamentos utilizados na manipulação dos medicamentos veterinários devem atender às normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF), as quais são estabelecidas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, englobando a regulamentação da produção, normas de higiene, segurança no trabalho, controle de qualidade e biossegurança (MAPA, 2004). A indústria tem como principais metas promover e manter a saúde, auxiliar na profilaxia, produtividade, sanidade e o bem-estar dos animais (MARQUES, 2008).

1.2 MEDICAMENTOS DE USO HUMANO E VETERINÁRIO.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (1946), “[...] a saúde é um estado de completo desenvolvimento físico, mental e bem-estar social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade.”

Os medicamentos são substâncias capazes de provocar modificações no funcionamento do organismo e restabelecer a saúde, em benefício das pessoas que o utilizam. Para isto, estas modificações devem ocorrer de forma correta, para não acarretar posteriormente em uma intoxicação decorrente da dose superior necessária e nem a falta do efeito da substância, devido à pequena dose utilizada. O medicamento possui papel relevante na restauração e manutenção da saúde (CASTRO, 2000).

Assim como os produtos farmacêuticos, os produtos veterinários também são subdivididos em classes terapêuticas, como os medicamentos utilizados para o tratamento de infecções, biológicos (vacinas), parasiticidas, aditivos alimentares, dentre outros. Os medicamentos podem ainda ser agrupados por classes farmacêuticas, tais como, fármacos, biológicos e suplementos nutricionais (CAPANEMA, 2007).

Segundo Iglesias *et al* (2015), os medicamentos de uso humano e veterinário são classificados como medicamento de referência, medicamento genérico e medicamento similar.

O medicamento de referência é aquele que possui registro no órgão federal competente para depois ser comercializado no país. Trata-se de um produto inovador o qual sua segurança, eficácia e qualidade foram comprovadas cientificamente com base nos testes realizados para fins de registro (BRASIL, 1999).

O medicamento genérico contém o mesmo princípio ativo do medicamento de referência, possui a mesma concentração, forma farmacêutica, posologia, via de administração e indicação terapêutica. Possui comprovação ou têm comprovada sua eficácia, segurança e qualidade e, designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) e Denominação Comum Internacional (DCI), pretende ser intercambiável com o medicamento de referência (BRASIL, 2009).

Já o medicamento similar, é aquele que possui o mesmo ativo, forma farmacêutica, concentração, via de administração, indicação terapêutica e posologia, iguais ao medicamento de referência. Porém, difere nas características relativas como tamanho e forma do medicamento, embalagem, prazo de validade, rotulagem, veículos e excipientes, os mesmos devem sempre ser identificados por um nome comercial. Entretanto, sua bioequivalência não é comprovada como o medicamento de referência (CAPANEMA, 2007).

A liberação para fins de registro e comercialização de um medicamento genérico ou similar só são possíveis quando seu fabricante possuir a certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF), apresentar estudo de estabilidade e comprovar a equivalência e bioequivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência (SILVA, 2002).

Uma das grandes dificuldades no tratamento de animais é a limitação de alternativas medicamentosas, visto que, em muitos casos, os médicos veterinários prescrevem medicamentos humanos para animais, os quais contam com doses mais elevadas do que o necessário, acarretando em possíveis problemas posteriores (DIAS e MOURA, 2012).

A Lei nº 12.689, de 19 de julho de 2012, adota o seguinte conceito sobre os produtos de uso veterinário:

Entende-se por produto de uso veterinário toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais.

Diversas atividades podem ser realizadas pelo profissional farmacêutico, englobando também a fabricação, registro, controle, armazenamento, conservação, distribuição, preparação, seleção e aquisição de medicamentos de uso humano, bem como dos produtos veterinários (DIAS e MOURA, 2012).

1.3 LEGISLAÇÃO E FISCALIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO E VETERINÁRIO.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pelos medicamentos, desde a etapa de pesquisa e desenvolvimento, até a produção e comercialização, seguindo normas rígidas para serem aprovados e dispensados. A ANVISA também é responsável pelo preço, registro de novos medicamentos, regulamentação de ensaios clínicos, pela autorização de funcionamento dos laboratórios farmacêuticos e as demais empresas as quais estão diretamente relacionadas à cadeia farmacêutica (BRASIL, 2010).

A inspeção dos fabricantes, do controle de qualidade dos medicamentos, da vigilância pós-comercialização e da regulação da promoção de medicamentos são de responsabilidade da ANVISA juntamente com os estados e municípios, bem como da execução das ações de controle sanitário das empresas e estabelecimentos envolvidos em todas as etapas da cadeia de medicamentos, desde a sua produção até a dispensação, com a finalidade de proporcionar aos consumidores a qualidade e segurança necessárias ao uso desses produtos (BRASIL, 2010).

A fiscalização da indústria e do comércio de produtos veterinários em território nacional é realizada pelo Ministério da Agricultura. Todos os produtos veterinários, tanto nacionais, como os importados, devem ser registrados e aprovados pela Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV) do Departamento de Defesa Animal (DDA) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). A ANVISA, no entanto, é responsável pelo controle a

fiscalização de possíveis resíduos em produtos de origem animal. Antes da comercialização dos produtos veterinários, os mesmos devem apresentar comprovação de eficácia, segurança e qualidade (CAPANEMA, 2007).

1.4 CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS.

Um dos fatores de grande importância é a determinação da qualidade de medicamentos. Quaisquer alterações nos parâmetros exigidos podem significar riscos durante o tratamento (PUGENS, 2008). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o controle de qualidade é caracterizado como um conjunto de regras as quais estão destinadas a garantir, em quaisquer situações que uma fabricação de lotes de remédio, possam liquidar as cortesias de identidade, forma, exercício, eficiência e inocuidade.

Para Gil (2010), o controle de qualidade dentro da indústria farmacêutica agrega outras atribuições, como: estabelecer, validar e implementar seus procedimentos, assegurar a correta rotulagem dos materiais e produtos, manter e armazenar os padrões de referência das substâncias ativas utilizadas, avaliar os produtos acabados considerando todos os fatores os quais são relevantes, incluindo as condições de produção, os documentos de fabricação, os resultados do controle em processo, o cumprimento das especificações do produto terminado e a verificação da embalagem final.

Nos dias de hoje, a administração oral de medicamentos, é a mais importante forma de veiculação de fármacos. Os comprimidos são as formas farmacêuticas mais produzidas e utilizadas, quando comparadas as demais (LIRA, 2004; ANSEL et al, 2007). Trata-se de formas farmacêuticas sólidas, os quais são obtidos através da compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, por exemplo, lubrificantes, desintegrantes, diluentes, aglutinantes, edulcorantes e corantes (PEIXOTO; et al, 2005).

Os comprimidos apresentam muitas vantagens, dentre elas, o fácil manuseio, apresentam precisão em sua dosagem, fácil de embalar, apresenta melhor estabilidade, mais cômodo e devido a isso mais aceito pelos pacientes, tendo um menor custo de produção quando comparado com as demais formas farmacêuticas sólidas. Porém, os comprimidos possuem algumas desvantagens, pois nem todos os comprimidos apresentam as características de compressibilidade adequadas, dificuldade de ajuste das doses nos casos de neonatos, crianças e idosos, além disso, alguns fármacos utilizados nas preparações não possuem propriedades físico-químicas que sejam adequadas para a administração oral (LIRA, 2004).

Para que haja a liberação do medicamento no mercado, uma etapa indispensável é a avaliação da qualidade de comprimidos, pois a mesma garante a eficácia, segurança e qualidade do produto, ao longo do prazo de validade (PEIXOTO; et al, 2005). Diversos fatores podem

comprometer a qualidade dos medicamentos, podemos citar a realização de processos de fabricação impróprios, o armazenamento ou manuseio inadequado, a utilização de matérias-primas, bem como, dos materiais de embalagem de má qualidade ou que são incompatíveis com a forma farmacêutica empregada, descumprimento das Boas Práticas de Fabricação, além de outras condições que podem afetar a estabilidade do fármaco (ANSEL, et al 2000).

Os ensaios realizados através do controle de qualidade de medicamentos podem ser divididos em métodos qualitativos e métodos quantitativos. Os métodos qualitativos abrangem ideias e entendimentos a partir de padrões encontrados, tem caráter exploratório. Já os métodos quantitativos destinam-se à quantificação de dados e fatos, os quais empregam recursos estatísticos, como média, desvio padrão, moda, percentagem e mediana para a demonstração de seus resultados (DALFOVO; LANA; SILVEIRA, 2008).

Alguns testes físico-químicos são aplicados para as formas farmacêuticas sólidas, os quais são responsáveis por assegurar a integridade dos comprimidos. Dentre eles estão a análise do peso médio, friabilidade, dureza, tempo de desintegração, uniformidade de doses unitárias, perfil de dissolução e doseamento, que são especificadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FERNANDES, 2003).

Determinação de Peso

Aliado à qualidade de medicamentos, a determinação de peso, é um teste aplicado a formas farmacêuticas sólidas (comprimidos revestidos, comprimidos não revestidos, cápsulas duras e moles, pastilhas e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes de doses unitárias (pós-liofilizados, pós para reconstituição de uso oral, pós-estéreis e pós para injetáveis) e para as formas farmacêuticas sólidas e semissólidas as quais estão acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (pós, géis, pomadas, granulados, cremes e pós para reconstituição). As pesagens são realizadas em balança de sensibilidade adequada para a veracidade do método. O teste pode ser realizado tanto para produtos de dose unitária, quanto para os produtos de doses múltiplas. Quando o teste é realizado, o mesmo permite verificar se as unidades de um mesmo lote estão de acordo uma com a outra, ou seja, se as mesmas apresentam uma uniformidade de peso. Para a realização do teste, é necessário determinar o peso médio das unidades do mesmo lote (BRASIL, 2010).

A determinação do peso médio é realizada através da somatória dos pesos individuais de cada unidade, pelo número de doses amostradas, apontando que quanto maior for o desvio padrão, menor será a uniformidade do envase (GIL, 2010).

Uniformidade de Doses Unitárias

De modo a assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. 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. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo (FARAMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Dureza

Esse teste consiste em determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Aplicado principalmente a comprimidos não revestidos. A resistência está diretamente relacionada com a estabilidade física de formas sólidas obtidas. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um determinado aparelho. A forma farmacêutica é apoiada em base fixa e à medida que a pressão aumenta um êmbolo, pistão ou placa aplica a força sobre o comprimido. A força é medida em newtons (N) e o aparelho é calibrado com a precisão de 1 N (BRASIL, 2010).

Friabilidade

Determina a resistência dos comprimidos não revestidos quando submetidos à abrasão através de uma ação mecânica com a aparelhagem específica, ou seja, ao desgaste. O teste consiste em pesar um determinado número de comprimidos e submetê-los à ação do aparelho e após 100 rotações retirá-lo. Deve ser removido qualquer resíduo de pó dos comprimidos e novamente os mesmos são pesados. A friabilidade é representada através da diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos que foram submetidos ao teste, a qual é medida em função da porcentagem do pó perdido (BRASIL, 2010).

Desintegração

Consiste em verificar se os comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado pela monografia do medicamento. Seis unidades do lote são submetidas à ação do aparelho. Ao fim do teste, nenhum resíduo do medicamento deve permanecer na tela metálica do equipamento (BRASIL, 2010).

O teste se aplica a comprimidos não revestidos, revestidos com filme ou drágeas, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, comprimidos com blindagem entérica, comprimidos sublinguais, capsulas duras e moles. Se as condições de análise estiverem dispostas na monografia de comprimidos mastigáveis, o teste pode ser aplicado a ele também. Entretanto, o teste não pode ser realizado em comprimidos ou cápsulas de liberação controlada e em pastilhas (BRASIL, 2010). O teste relaciona-se com a biodisponibilidade da forma farmacêutica utilizada (GIL, 2010).

Doseamento

O doseamento é um teste que visa quantificar o teor de substância ativa nos medicamentos. Para este teste são utilizadas análises quantitativas que visam estabelecer a concentração dos componentes essenciais presentes em uma determinada amostra (GIL, 2010).

Dissolução

Trata-se de um teste que possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução. O teste é realizado para verificar se o produto está de acordo com as exigências dispostas na monografia do medicamento. (BRASIL, 2010).

1.5 INFECÇÕES PARASITÁRIAS.

As infecções parasitárias causadas por helmintos gastrintestinais apresentam grande importância clínica, pois, na maioria das vezes as mesmas não se manifestam visivelmente, dificultando assim, seu controle e erradicação (BIANCHIN et al., 1996).

Devido à sua ampla distribuição geográfica e à sua elevada patogenicidade, os nematódeos constituem a classe de maior destaque quando se trata de helmintos. São conhecidos por serem parasitos de corpo cilíndrico, alongado e não segmentado (ALMEIDA e AYRES, 2006).

No tratamento das infecções causadas por parasitas, são utilizados diversos medicamentos, os quais são amplamente administrados sem nenhum tipo de critério epidemiológico e principalmente com dosagens incorretas, podendo induzir a resistência dos parasitos ao princípio ativo utilizado (RANGEL et al., 2005).

Quando ocorre o primeiro contato com o medicamento, algumas populações de helmintos possuem habilidades naturais de sobrevivência as quais são conhecidas como tolerância (ALMEIDA e AYRES, 2006). Segundo Prichard (1980), a probabilidade de resistência é muito grande quando a eficácia da droga utilizada falha em alcançar 95%. O fenômeno de resistência ocorreu nos Estados Unidos no ano de 1964, através de uma cepa de *Haemonchus contortus*, que

apresentaram resistência ao tiabendazol, o primeiro anti-helmíntico de amplo espectro. A partir desse medicamento, ocorreu um avanço no tratamento das endoparasitoses, pois se tratava de um medicamento de fácil aplicação e muito seguro ao homem e ao animal (ANDRADE, 2002).

A grande competição entre os fabricantes acarretou na venda do tiabendazol por preços muito baixos, levando os produtores a administrarem o fármaco de forma indiscriminada, aumentando a frequência do tratamento e subdosagens. O surgimento de resistência ao produto apareceu após três anos do lançamento do fármaco no mercado (ANDRADE, 2002).

A resistência é causada pela administração em grande escala e a dosificação inadequada, acarretando em populações de parasitos geneticamente resistentes, quando uma cepa de parasito possui capacidade de tolerar as doses de um princípio ativo a qual é eficaz em outras populações da mesma espécie. Existem dois tipos de resistências: a lateral e a cruzada. A resistência lateral é quando certa espécie é resistente a uma determinada droga e não é afetada por outra com o mesmo mecanismo de ação. A resistência cruzada é quando determinada espécie é resistente a drogas que pertencem a diferentes grupos químicos e que possuem seu modo de ação diferente (PRICHARD, 1980). Dessa forma, as doses que anteriormente eram eficazes, tornam-se ineficientes e os helmintos que sobrevivem passam essa característica de resistência à sua progênie (ALMEIDA e AYRES, 2006).

Nas populações resistentes, os medicamentos falham devido às alterações nos sítios de ação, aumento do metabolismo e redução em sua taxa de absorção. A evolução da resistência pode ser reduzida através do rodízio de medicamentos com diferentes modos de ação, bem como, no uso racional dos anti-helmínticos (ALMEIDA e AYRES, 2006). Diversos fatores podem influenciar na atividade do endectocida, podemos citar a concentração da droga, sua via de administração, o tempo de exposição ao parasito e a espécie animal. Estudos farmacológicos são de fundamental importância, pois pequenas alterações nas formulações desses medicamentos podem resultar em modificações na atuação do fármaco e em sua eficácia (BORGES, 2003).

1.6 MEDICAMENTOS ANTIPARASITÁRIOS.

O uso inadequado de medicamentos é um problema de saúde pública predominante em todo o mundo e seus números são exorbitantes. Diversos autores relatam que mais de um terço da população nunca fez exame parasitológico de fezes, porém, já utilizou algum medicamento antiparasitário. Para que haja o correto tratamento da doença o diagnóstico é uma das fases mais importantes, pois é a partir dela, que o tratamento será iniciado (Ely et al., 2011; Galhardo-Demarchi et al., 2009).

Os medicamentos antiparasitários são utilizados no controle de infecções que acometem o homem e o animal. No caso dos medicamentos veterinários, os mesmos possuem um grande

potencial de transmissão ao homem, devendo assim, ser prescrito por profissionais competentes (MARQUES, 2008).

No passado, os anti-helmínticos apresentavam um espectro de ação reduzido e sua margem de segurança era bem estreita. A partir do ano 1960, o desenvolvimento de novos fármacos foi o marco da progressão do tratamento das helmintoses. Por volta de 1550 a.C., foi identificada a primeira citação sobre um anti-helmíntico em um papiro de Ebers. Tratava-se de uma infusão da casca de romeira, *Punica granatum*, para o tratamento de *helstu*, conhecida no antigo Egito como helmintose e que era comum naquela época (ALMEIDA e AYRES, 2006).

Em 1881, um dos primeiros anti-helmínticos utilizados foi o sulfato de cobre. Já no ano de 1940, foram descobertas a piperazina e a fenotiazida, as quais eram utilizadas no tratamento de nematódeos gastrointestinais. A partir de 1960, os anti-helmínticos foram apresentando relevantes mudanças em termos de baixa toxicidade e maior eficácia em seus tratamentos. No ano seguinte surgiram dois novos fármacos, o tiabendazole e o benzamidazole. Posterior a isso, no ano de 1965 quem ganhou espaço foram os imidazotiazóis, seguido das pirimidinas em 1966 e das salicilanilidas no ano de 1969. Na década de 1980 foram introduzidas ao mercado as avermectinas (ALMEIDA e AYRES, 2006).

Segundo Furlang e Martins (2000), os medicamentos anti-helmínticos são utilizados no tratamento de endoparasitos nematódeos, trematódeos e cestódeos, os quais estão localizados principalmente nos órgãos e tecidos do trato digestivo. No momento atual, a terapia medicamentosa é extremamente ampla. Sendo caracterizada por medicamentos altamente seletivos e eficazes em seu tratamento.

Os anti-helmínticos mais utilizados nos dias de hoje, pertencem à classe dos benzimidazóis (albendazol, tiabendazol e mebendazol), trata-se de fármacos de amplo espectro, que possuem efeito sistêmico, os quais são comumente empregados em casos de monoparasitose e poliparasitose, tanto em humanos como em animais (DAYAN, 2003).

Um medicamento anti-helmíntico ideal é caracterizado por sua composição química estável, ação sobre as diversas espécies de helmintos apresentarem ação sobre os estágios adultos e imaturos em desenvolvimento ou inibidos, eficácia sobre as cepas resistentes, não deve interferir na imunidade, apresentar facilidade em sua administração, apresentar uma elevada margem de segurança, uso em doses únicas ou esquemas de tratamento de curta duração, boa tolerância pelo hospedeiro, não deve apresentar incompatibilidade com outros compostos, boa palatabilidade e a ausência de resíduos em carnes ou no leite (ALMEIDA e AYRES, 2006).

A dose ótima de um anti-helmíntico deve ser determinada pelo fabricante, apresentar elevada segurança no tratamento e uma proporção de eliminação de mais de 95% de parasitos adultos (ANDRADE, 2002).

Os medicamentos anti-helmínticos orais são absorvidos através do estômago e intestino, penetram na circulação sistêmica e são transportados para diferentes tecidos e órgãos. No fígado são biotransformados, e por fim excretados nas fezes e na urina. A biotransformação e excreção dos anti-helmínticos são influenciadas por diversos fatores, os quais incluem a dose administrada, via de administração e as propriedades físico-químicas. A biotransformação é extremamente importante, a partir dela podemos determinar a eficácia do medicamento, pois a mesma resulta na produção dos seus metabólitos farmacologicamente ativos (ALMEIDA e AYRES, 2006).

Para Almeida e Ayres (2006), a ação das helmintoses sobre o hospedeiro é caracterizada pela perda de peso, crescimento tardio e a predisposição a outras doenças. As funções orgânicas do hospedeiro acarretam em menor absorção e digestão de nutrientes, lesões teciduais, interferência no fluxo dos alimentos, perda de proteínas e de sangue e bloqueio da passagem do ar.

1.7 ALBENDAZOL.

Nos anos 60, o fármaco tiabendazol (TZB) marcou o início da era moderna dos anti-helmínticos de amplo espectro introduzidos no mercado, medicamentos esses que apresentavam segurança e eficácia contra uma ampla variedade de parasitas nematóides. O tiabendazol foi utilizado para o tratamento de uma ampla gama de hospedeiros (suínos, bovinos, equinos, caprinos, ovinos, aves e humanos). Tratava-se de um medicamento que poderia ser administrado de forma profilática, por exemplo, nos alimentos em doses mais baixas, por um período estendido, bem como, em dose terapêutica única. Além de possuir atividade de largo espectro, o medicamento tiabendazol também apresentava propriedades ovicidas e larvicidas (REINEMEYER e COURTNEY, 2003).

Baseado no sucesso do medicamento tiabendazol, pesquisadores iniciaram diversos estudos para modificá-lo e desenvolver fármacos com propriedades melhoradas. Inúmeros compostos foram sintetizados, porém somente alguns foram selecionados para desenvolvimento, incluindo características que agregassem maior segurança e eficácia ao novo composto. Os compostos escolhidos foram o albendazol, mebendazol, parbendazol, oxifendazol, cambendazol, fembendazol, flubendazol, oxibendazol e o tiofanato. Posterior à escolha, cada um dos compostos citados acima, foi produzido como medicamento para uso anti-helmíntico (REINEMEYER e COURTNEY, 2003).

Atualmente os benzimidazóis e pró-benzimidazóis são representados pelo albendazol, flubendazol, tiabendazol, febantel, mebendazol, oxibendazol, triclabendazol, oxifendazol, fenbendazol. Ambos são extremamente utilizados na medicina humana e na veterinária, especialmente no controle de nematódeos gastrintestinais (ANDRADE, 2002). Os compostos pró-benzimidazóis são biotransformados *in vivo* em benzimidazóis (ALMEIDA e AYRES, 2006).

O Albendazol é apresentado como um pó cristalino branco. Possui solubilidade em álcoois e é insolúvel ou ligeiramente solúvel em água (REINEMEYER e COURTNEY, 2003). O Albendazol pertence a uma classe de compostos anti-helmínticos e antiparasitários benzimidazólicos (ANVISA, 2010). Foi sintetizado por Gigurick e col. em 1976 e utilizado na terapêutica em animais por Theodorides e col. No ano de 1981 foi introduzido no tratamento de helmintos em humanos por Maisonneuve e col (AUTO, 2008).

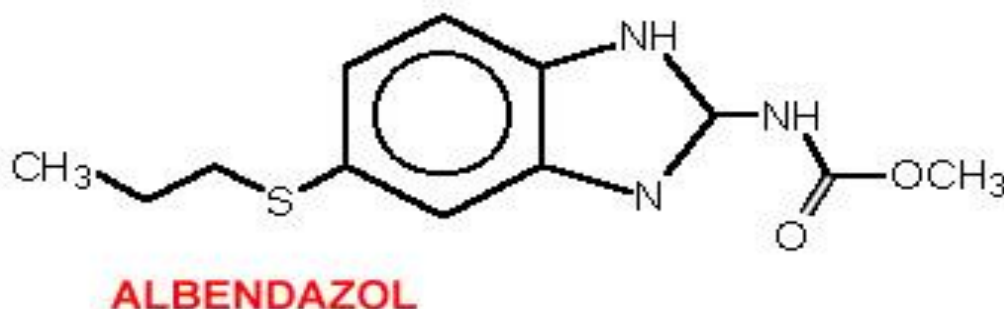


Figura I – Fórmula Estrutural do Albendazol.

O Albendazol é utilizado no tratamento de condições causadas por vermes ou parasitas. Segundo estudos, o mesmo é eficaz no tratamento de infecções por *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Necator Americanus*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale*, *Hymenolepis nana*, *Taenia* spp. São indicados ainda no tratamento de larva migrans cutânea, opistorquíase (*Opisthorchis viverrini*) e giardíase (*Giardia lamblia*, *Giardia duodenalis* e *Giardia intestinalis*) em crianças (ANVISA, 2010).

Os princípios ativos dos benzimidazóis possuem seu modo de ação similar, porém, a diferença de eficácia desses medicamentos está inteiramente relacionada com a biodisponibilidade, a qual está associada com a solubilidade da substância (ALMEIDA e AYRES, 2006).

A biodisponibilidade do fármaco durante o tratamento pode ser influenciada pela quantidade de alimento no estômago. Quando comparado com os benzimidazóis de uso veterinário, o Albendazol é mais absorvido, pois cerca de 47% da dose que foi administrada, pode ser recuperada através da urina, após um período de nove dias e cerca de 28% pode ser recuperada dentro das primeiras 24 horas. Quando os benzimidazóis ao invés de passar diretamente para o abomaso via fechamento da goteira esofágica, ficam retidos no rúmen, têm-se um aumento dos níveis plasmáticos e consequentemente sua atividade anti-helmíntica se encontra aumentada (REINEMEYER e COURTNEY, 2003), atingindo os parasitos localizados na mucosa do trato gastrointestinal e outras localidades do organismo (BALDANI, 1999).

No homem, após uma dose oral, o Albendazol tem uma pequena absorção, menos de 5%. Quando o medicamento é administrado com uma refeição rica em gorduras, o efeito farmacológico do Albendazol é aumentado e sua absorção se eleva cerca de 5 vezes. Quando o mesmo é

distribuído, o metabólito ativo, o sulfóxido de albendazole, chega a atingir uma concentração plasmática de cerca de 1,6 a 6,0 micromol/L. Em diversos estudos realizados, não foram observados problemas associados a populações idosas (AUTO, 2008).

O tiabendazol, cambendazol e mebendazol por apresentarem características mais hidrossolúveis, apresentam rápida, porém baixa absorção gastrointestinal, níveis plasmáticos reduzidos e alta excreção nas fezes. Os compostos mais modernos como o albendazol, oxfendazol e fembendazol apresentam menor solubilidade gastrointestinal, lenta absorção e mantêm altas concentrações de seus metabólitos no plasma e no fluido gastrointestinal (ALMEIDA e AYRES, 2006).

Os níveis plasmáticos máximos dos medicamentos flubendazol, tiabendazol e mebendazol, ocorrem em um período de 2 a 7 horas após sua administração. Já os níveis plasmáticos do albendazol, oxfendazol, parbendazol, fembendazol ou tiofanato ocorrem dentro de 6 a 30 horas após sua administração (REINEMEYER e COURTNEY, 2003).

A ligação entre as proteínas plasmáticas e os benzimidazóis, em especial, a albumina, acarreta em uma permanência do medicamento potencialmente ativo no organismo do animal, favorecendo assim sua atividade anti-helmíntica. Devido às características lipossolúveis esses medicamentos são trocados reversivelmente entre os tecidos e o plasma, principalmente do trato gastrointestinal. Essas trocas são influenciadas devido ao pH dos fluídos digestivos e do plasma (ALMEIDA e AYRES, 2006).

O mecanismo de ação dos benzimidazóis, consiste em agir sobre os parasitos impedindo assim a síntese de microtúbulos pela inibição da β -tubulina. Atuando como larvicida, adulticida e também inibindo o desenvolvimento embrionário de larvas (ovicida) (ANDRADE, 2002).

Para Almeida e Ayres (2006), o início da ação contra os parasitas é dado através da despolimerização da tubulina. Os microtúbulos são estruturas que compõem o citoesqueleto das células e são modificados pelos processos de polimerização e despolimerização das subunidades da proteína tubulina. Os benzimidazóis quando administrados se ligam à tubulina do parasito e acarretam na despolimerização e como resultado ocorre alterações nos microtúbulos, os quais interrompem os processos vitais para a função celular, alternando o transporte de nutrientes, divisão mitótica e alterações na forma celular.

Além disso, pode ocorrer a inibição da enzima fumarato-redutase nas reações mitocondriais, pois, os benzimidazóis acabam interferindo no metabolismo energético do parasito. Os mesmos inibem o metabolismo e absorção da glicose, acarretando em um esgotamento das reservas energéticas e por fim, a morte do parasita por inanição. A inibição da enzima fumarato-redutase através do uso dos benzimidazóis bloqueia a via metabólica respiratória do parasita, o qual utiliza

carboidratos, especialmente a glicose para a produção de adenosina trifosfato (ATP) (ALMEIDA e AYRES, 2006).

A biotransformação dos benzimidazóis inicia no fígado, onde o composto original é biotransformado através de processos de oxidação (sulfoxidação) e hidroxilação em metabólitos ativos (sulfóxido) ou inativos (sulfonas), os quais são eliminados através da urina. As monoxigenases que contêm flavina e a dependente do citocromo 3^a participam da primeira etapa metabólica, enquanto a formação de sulfonas é catalisada principalmente pela subfamília do citocromo 1^a monoxigenase. A fração que ainda não foi biotransformada retorna ao trato gastrointestinal e exerce sua função sobre os nematódeos, posterior a isso, é eliminado pela via biliar através das fezes. Em alguns casos também é observada a eliminação de compostos benzimidazólicos no leite (ALMEIDA e AYRES, 2006).

A biotransformação também pode ocorrer no trato gastrointestinal pela flora bacteriana. Os fluídos ruminal e intestinal são capazes de reciclar e reduzir o Albendazol e o Netobimin, e oxidar o Albendazol em sulfóxido e em menor grau, convertê-lo em sulfona, acarretando em atividades anti-helmínticas elevadas contra os parasitos nematódeos gastrintestinais (ANDRADE, 2002).

Quando as doses recomendadas são empregadas, essas drogas apresentam uma ampla margem de segurança e eficácia em seu tratamento. Raros são os casos de intoxicação. Sendo que para alguns representantes do grupo dos benzimidazóis, não é possível estabelecer a DL₅₀, devido à sua baixíssima toxicidade. Em alguns casos quando acontecem os sinais de intoxicação, os mesmos não são graves, podendo levar a ocorrer casos de diarreia e vômito, fato este relatado principalmente em cães. O Albendazol pode atravessar a placenta e produzir efeitos embriotóxicos no início da gestação e efeitos teratogênicos no final da mesma. Devido a isso, seu uso deve ser suspenso em animais gestantes. Esses fármacos também são conhecidos por deixar resíduos no tecido animal, os quais podem permanecer por um período variável e de acordo com a droga administrada. O período de latência determinado pelo fabricante deve ser respeitado para o consumo de leite e abate de animais os quais estavam passando pelo tratamento com o fármaco (ANDRADE, 2002). Segundo Baldani (1999), esse período de carência é de aproximadamente duas semanas após o término do tratamento.

Nos tecidos de animais tratados podem ser encontrados resíduos de benzimidazóis, os quais, entre dois dias se aproximaram do limite inferior de detecção (0,05 mg/kg). Também podem ser encontrados resíduos no fígado, duas semanas após a administração, através das técnicas de radioisótopos, cerca de 0,3 µg ou menos/g de tecido (REINEMEYER e COURTNEY, 2003).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M.A.O.; AYRES, M.C.C. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Agentes Antinematódeos. 4ª Edição. Rio de Janeiro, 2006.

ANDRADE, S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 2ª Edição rev. e ampl. – São Paulo: Roca, 2002.

ANSEL, H.C; POPOVICH, N.G & ALLEN, J.R.LV. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. In: **Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada**. 6ª. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**; tradução Elenara lemos-Senna et al. – 8ª. Edição – Porto Alegre; Artmed, 2007.

AUTO, H.F., CONSTANT, J.M.C., CONSTANT, A.B.L. **Antibióticos e Quimioterápicos**. 5ª Edição. Universidade Federal de Alagoas. Maceió – Alagoas, 2008.

BALDANI, L.A; SOUSA, R.V.; MIGUEL, AG. **Farmacologia dos principais antiparasitários de uso na medicina veterinária**. Lavras, 1999.

BERMUDEZ, J.A. **Indústria farmacêutica, estado e sociedade**. São Paulo: Hucitec: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, 1995.

BIANCHIN, I.; HONER, M. R.; NUNES S. G.; NASCIMENTO, Y. A.; CURRO, J. B. E.; COSTA, F. P. **Epidemiologia dos nematódeos gastrintestinais em bovinos de corte nos cerrados e controle estratégico no Brasil**. Circular Técnica – Centro Nacional de Pesquisa de gado de corte, n. 24, 1996.

BORGES, F.A. **Farmacocinética e atividade endectocida de uma nova formulação contendo avermectinas em bovinos**. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal –SP, 88p., 2003.

BRASIL. **Congresso Nacional Decreta e Presidente da República Sanciona Lei 9787 de 10 de fevereiro de 1999**. Regulamento técnico altera Lei 6360 de 23 de setembro de 1976. Brasília, 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 71 de 22 de dezembro de 2009.**

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira.** 5 ed. 2010.

BRASIL. Medicamentos de uso veterinário e humano podem ser fabricados nas mesmas instalações. **Governo do Brasil.** 2012.

BRITO, A.C.F., PONTES, D.L. **A Indústria Farmacêutica.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2009.

CAPANEMA, L.X.L.; VELASCO, L.O.M.; SOUZA, O.B.; NOGUTI, M.B. **Panorama da indústria farmacêutica veterinária, BNDES.** Rio de Janeiro, 2007.

CASTRO, C.G.S.O. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas.** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 92 p. ISBN 85-85676-89-2. Available from SciELO Books

DALFOVO, M. S.; LANA, R. A.; SILVEIRA, A. Métodos quantitativos e qualitativos: um resgate teórico. Blumenau: **Revista Interdisciplinar Científica Aplicada**, v.2, n.4, p.01- 13, 2008.

DAYAN, A.D. **Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics.** Acta Tropica. 2003;86:141–59

DIAS, M.C.; MOURA, R.C.R. **Manipulação de produtos veterinários: aplicabilidade, legislação e atuação dos profissionais da saúde,** 2012.

DUARTE, A. C. et al. **Análise da Indústria Farmacêutica – Perspectivas e Desafios.** Brasília: Núcleo de Estudos e Pesquisas/CONLEG/Senado, outubro/2015 (Texto para Discussão nº 183).

ELY, L.S, ENGROFF, P., LOPES, G.T, WERLANG, M., GOMES, I., CARLI, G. Prevalência de enteroparasitos em idosos. **Revista Brasileira Geriatria.** Gerontol. 2011;4:637-46.

FERNANDES, T.R.P. **Desenvolvimento farmacotécnico e validação de metodologia analítica para comprimidos revestidos á base de diclofenaco de potássio.** Dissertação de Mestrado - Universidade federal de Pernambuco, 2003

FERST, G.C. **Análise da Indústria Farmacêutica no Brasil: Surgimento e Desenvolvimento da Indústria Nacional.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2013.

FURLANG, J., MARTINS, J. R. S. **Resistência dos carrapatos aos carrapaticidas.** Juiz de Fora: EMBRAPA, 2000.

Galhardo, D. I., MIORANZA, S.D.L., TEIXEIRA, J.J.V., TAKIZAWA, M.G., MELITO, M.O., MALLMANN, L. Acompanhamento Farmacoterapêutico e Frequência de Efeitos Adversos no Uso de Antiparasitários na Atenção Primária a Saúde, Sudoeste do Paraná, Brasil. **Latin American Journal of Pharmacy**; vol. 28, nº 4. 2009;28:617-21.

GIL, E.S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos.** 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

IGLESIAS, A., CARVALHO, J., ROCHA, G., MACIEL, M., AGYEMANGBADU, P., FARIA, L. **Análise da Diferença Entre Preços do Medicamento Referência, Genérico e Similar Contendo Omeprazol 20 Mg.** III Simpósio de Assistência Farmacêutica – Centro Universitário São Camilo. São Paulo, 2015.

ISSE, K.F. **A indústria farmacêutica nacional e a importância dos medicamentos genéricos no seu desenvolvimento.** [dissertação] Porto Alegre: Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.

LIRA, L.M. **Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta.** Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.

MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem.** Decreto 5053/2004.

MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica.** Fármacos em Produtos para Alimentação Animal e Medicamentos Veterinários, 2011.

MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Lei nº 12.689, de 19 de julho de 2012.** Congresso Nacional.

MARQUES, A.C.F. **O Medicamento Veterinário em Portugal: do Registo à Comercialização.** Lisboa, 2008.

MELLO, D.R. OLIVEIRA, G.G., CASTANHEIRA, L.G. **A regulação de medicamentos. Evolução e Principais Avanços.** Manguinhos: Fio Cruz, 2008.

NOGUEIRA, B.S. **Estudo do Setor da Indústria Farmacêutica.** São Paulo: Lafis Consultoria, 2010.

Organização Mundial da Saúde. **Constituição.** New York; OMS, 1946.

PEIXOTO M.M., JÚNIOR A.F.S., SANTOS C.A.A., JÚNIOR E.C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana - BA. *Infarma*, 2005.

PRICHARD, R. K. **The problem of anthelmintic resistance in nematodes.** Australian Veterinary Journal, v. 56, p. 239-251, 1980.

PUGENS, Ana M.; DONADUZZI, Carmen M.; MELO, Eduardo B.. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S.l.], v. 5, n. 1, ago. 2008. ISSN 1808-0804.

RANGEL, V.B.; LEITE, R.C.; OLIVEIRA, P.R.; SANTOS-Jr, E.J. **Resistência de Cooperia spp e Haemonchus spp às avermectinas em bovinos de corte.** Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v.5, n.2, p. 186-190, 2005.

REINEMEYER C.R.; COURTNEY, C.H. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária.** 8ª edição. Rio de Janeiro, 2003, p. 539-543.

SILVA, P. **Farmacologia.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. 1314p.

TRIBEIRA, Laboratório Daudt: primeira empresa farmacêutica do Brasil comemora 130 anos. **O Portal Fator Brasil**, Rio de Janeiro, 2012.

VALDUGA, C.J. A indústria farmacêutica: uma breve história. **Revista Pesquisa e Inovação Farmacêutica**, São Paulo, .1, n.1, p.40-52, ago./dez, 2009.

Qualidade de Comprimidos de Albendazol de Uso Humano e Veterinário

Djnyfer Mary Brondani^{1*} & Giovane Douglas Zanin².

¹ Acadêmica do Centro Universitário Assis Gurgacz (FAG), Curso de Farmácia.

² Coordenador Adjunto do Centro Universitário Assis Gurgacz (FAG), Curso de Farmácia.

Autor Correspondente*: E-mail: djny_brondani@hotmail.com. Endereço: Avenida da FAG, 531, Residencial Webber, Bairro Santo Inácio, Cascavel/ PR. Telefone: (045) 98822-5530.

RESUMO

O Albendazol é um medicamento da classe benzimidazólico utilizado como anti-helmíntico e antiparasitário. O presente estudo tem por objetivo avaliar a qualidade das amostras de comprimidos de Albendazol de uso humano e veterinário. As amostras analisadas foram submetidas aos testes de aspecto visual, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução, conforme metodologias da Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Os resultados avaliados referentes ao aspecto visual, determinação de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração se mostraram satisfatórios. Na análise do perfil de dissolução, o único comprimido que não dissolveu no tempo estipulado, foi o de uso veterinário, apresentando sua dissolução igual a 11,30%. No teste de uniformidade de doses unitárias o medicamento genérico apresentou seu valor de aceitação acima do preconizado. Para os comprimidos de Albendazol, o teor de princípio ativo pode variar entre 90% a 110%, o medicamento similar apresentou teor acima do permitido, com 113,81%. Já o medicamento genérico, apresentou seus resultados abaixo, com 82,62% de princípio ativo nas amostras analisadas.

Palavras-chave: Anti-helmíntico, Antiparasitário, Especificações, Farmacopeia Brasileira.

ABSTRACT

Albendazole is a medicine of the benzimidazole class used as anthelmintic and antiparasitic. The present study aims to evaluate the quality of Albendazole tablets samples for human and veterinary use. The analyzed samples were submitted to the visual appearance, medium weight, hardness, friability, disintegration, dosing, uniformity of unit doses and dissolution profile, according to the methodologies of the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. The evaluated results regarding the visual aspect, analysis of average weight, hardness, friability and disintegration were satisfactory. Already in the analysis of the dissolution profile, the only tablet that did not dissolve in the stipulated time, was the one of veterinary use, presenting its dissolution equal to 11.30%. In the unit dose uniformity test the generic drug presented its acceptance value above that recommended. For Albendazole tablets, the active substance content may range from 90% to 110%, the similar drug had content above that permitted, at 113.81%. The generic drug, presented the results below, with 82.62% of active principle in the analyzed samples.

Keywords: Anthelmintic, Antiparasitic, Specifications, Brazilian Pharmacopoeia.

INTRODUÇÃO.

Os medicamentos antiparasitários são utilizados no controle de infecções que acometem o homem e o animal. Sua classe é uma das mais utilizadas no cenário farmacêutico mundial, atuam especialmente em alvos metabólicos ou em certas características existentes no parasito e ausente no hospedeiro. Estudos realizados indicaram que um medicamento anti-helmíntico ideal deve apresentar um amplo espectro de ação, toxicidade para o parasito, boa margem de segurança para o hospedeiro, fácil administração, rápido metabolismo e excreção (ANDRADE, 2002).

O Albendazol, pertencente à classe dos benzimidazóis e atua especialmente no controle de nematódeos gastrintestinais e pulmonares. Trata-se de um medicamento utilizado para o tratamento de diversas parasitoses, tais como: ascaridíase, ancilostomose, estrogiloidíase e giardíase (ANDRADE, 2002).

Para que haja a liberação do medicamento no mercado, uma etapa indispensável é a avaliação da qualidade dos comprimidos, pois a mesma garante a eficácia, segurança, qualidade do produto, ao longo do seu prazo de validade e por consequência a credibilidade junto ao mercado consumidor sem gerar quaisquer riscos durante o tratamento (PEIXOTO; et al, 2005).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exige altos padrões de qualidade dos medicamentos produzidos em escala industrial e devido a isso, o controle de qualidade tornou-se parte do processo industrial, podendo inclusive, ser considerada a etapa mais importante da fabricação de um medicamento (KESIC, 2009). Já para os medicamentos veterinários, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), é o órgão responsável pela execução da inspeção e pela fiscalização de produtos, bem como, dos estabelecimentos que os fabricam, manipulam, fracionam, envasam, rotulam, controlam a qualidade, comercializam, armazenam, distribuem, importam ou exportam (LIMA, 2013).

Devido a isso, a ANVISA regulamenta as Boas Práticas de Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica, cujos procedimentos realizados devem assegurar que os ensaios necessários sejam executados e que os produtos não sejam liberados para venda ou fornecimento, até que a

qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória, sendo utilizada como base, a resolução RDC 17 de 16 de abril de 2010, a qual estabelece os requisitos mínimos, que devem ser seguidos na fabricação de medicamentos, onde as matérias-primas utilizadas na indústria farmacêutica, bem como os princípios ativos e excipientes estão sujeitos aos requisitos de qualidade descritos nesta regulamentação (BRASIL, 2010; REICH, 2005).

Para Gil (2010), o controle de qualidade dentro da indústria farmacêutica agrega diversas atribuições, como: estabelecer, validar e implementar seus procedimentos, assegurar a correta rotulagem dos materiais e produtos, manter e armazenar os padrões de referência das substâncias ativas utilizadas, avaliar os produtos acabados considerando todos os fatores os quais são relevantes, incluindo as condições de produção, os documentos de fabricação, os resultados do controle em processo, o cumprimento das especificações do produto terminado e a verificação da embalagem final.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho tem por intuito, avaliar a qualidade das formulações industriais de Albendazol comprimido de uso humano e veterinário.

MATERIAL E MÉTODOS.

Foram adquiridas 03 amostras de Albendazol 400 mg de uso humano e 01 amostra de Albendazol 300 mg de uso veterinário, de farmácias de dispensação e de uma clínica veterinária do município de Cascavel/PR, em quantidade suficiente para realização dos testes em triplicata, todas dentro do prazo de validade e com o mesmo lote de fabricação para cada amostra (Referência (Ref.), Genérico (Gen.), Similar (Sim.) e Veterinário (Vet.)).

As análises físico-químicas das amostras foram realizadas no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Química e Bioquímica do Centro Universitário Assis Gurgacz para os testes de determinação de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, perfil de dissolução, doseamento e uniformidade de doses unitárias, seguindo a metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) para comprimidos de Albendazol.

Para a realização das análises foram utilizados os seguintes equipamentos: Balança Analítica (Gehaka - AG200 - Classe I), Friabilômetro (Electrolab - EF1W), Durômetro (Nova Ética - 298/AT - 04062/06), Dissolutor (Nova Ética - 299/6 - 10069/06), Desintegrador (Electrolab - ED 2L - ED0610242), Espectrofotômetro (Gehaka UV - 340G). Para leitura em espectrofotômetro foram utilizadas cubetas de Quartzo. A substância química de referencia utilizada foi o Albendazol (lote de fabricação: 20140924). Utilizou-se também os seguintes reagentes: Ácido Clorídrico 0,1M, Hidróxido de Sódio 0,1 M, Metanol, Ácido Clorídrico 2%.

Foram analisados o coeficiente de variação, desvio padrão e média para cada um dos testes realizados e para cada uma das amostras analisadas. Para expressar os resultados obtidos durante o estudo, o tipo de análise estatística utilizado será a descritiva.

Os testes para a determinação da qualidade dos comprimidos analisados foram o aspecto visual, determinação de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução, sendo realizados de acordo com a metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO.

Avaliação da Qualidade.

Análise do Aspecto Visual.

A seguir encontra-se a tabela 1 com os dados obtidos na análise do aspecto visual das amostras de comprimidos de Albendazol.

Tabela 1. Aspecto visual das amostras de comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg.

	Forma	Superfície	Coloração	Revestimento
Referência	Oblongo	Lisa	Branco	Revestido
Genérico	Oblongo	Lisa	Alaranjado	Revestido
Similar	Oblongo	Lisa	Alaranjado	Não Revestido
Veterinário	Circular Convexo	Lisa	Branco	Não Revestido

No que se refere ao aspecto das amostras, todas apresentaram-se uniformes, sem alterações aparentes. Comparando as características das amostras entre si, as mesmas apresentaram uma

diferença na tonalidade da coloração do revestimento, sendo notória uma alteração nos tons de alaranjado, visto que o medicamento similar possui uma coloração mais viva do que o medicamento genérico, o qual possui uma coloração mais opaca.

Observaram-se também variações em seus tamanhos e formas, os quais estão diretamente ligados às diferenças de formulações entre um laboratório e outro, e que nada compromete o efeito do medicamento. O revestimento dos comprimidos garante uma maior adesão do paciente ao tratamento, pois, mascaram o sabor do medicamento, reduzindo os problemas relacionados à palatabilidade. Também estão diretamente ligados à estética do comprimido, conferindo uma textura lisa ao mesmo. Além disso, protegem o medicamento contra agentes externos, como a umidade, luz e ar (DUARTE, 2015).

No exame do aspecto visual também foram analisadas as características do medicamento, observando se as amostras testadas apresentavam unidades quebradas ou partidas, comprimidos ausentes, legibilidade do lote e da data de validade constante na embalagem. Todas as amostras possuíam as especificações do lote e validade no blister, bem como, nenhuma apresentava comprimidos ausentes. As amostras dos comprimidos de Referência, Genérico e Similar não apresentaram comprimidos danificados, porém, algumas amostras do comprimido de uso veterinário continham algumas unidades lascadas, fato este que pode estar relacionado à etapa de compressão do comprimido. Pois segundo estudo realizado por Ferraz (2009), os problemas mais comuns relacionados a essa etapa incluem os defeitos que o comprimido pode conter, tais como: comprimidos lascados, descabeçados e exfoliados (capping), e/ou excesso ou falta de umidade, dentre outros.

Segundo estudo realizado por Bianchin et al (2012), foram avaliadas a qualidade de comprimidos de Propanolol (5 amostras) e de Enalapril (2 amostras) distribuídos no sistema público de saúde de uma cidade do sul do Brasil. Com relação ao aspecto visual, três das cinco amostras de comprimidos de Propanolol apresentaram alterações, sendo que duas amostras continham comprimidos que se pulverizaram ao toque ou na retirada do blister e uma amostra possuía blister

com comprimidos quebrados e faltando unidades, apresentando inconformidades nas amostras analisadas.

Já no estudo de Santos (2016), o qual avaliou a qualidade de comprimidos de Sildenafil 50 mg, nenhuma das amostras analisadas apresentou comprimidos danificados ou ausentes. Porém uma das amostras, não possuía as especificações do lote e validade no blister.

Análise de Peso Médio.

Os dados obtidos na análise da determinação do peso médio das amostras dos comprimidos de Albendazol Referência, Genérico, Similar e Veterinário, encontram-se descritas na tabela 2.

Tabela 2. Valores de peso médio das amostras de comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg.

	Peso Médio (mg)	Desvio Padrão (S) (mg)	Coefficiente de Variação CV (%)
Referência	1046,33	6,6333	0,63%
Genérico	773,30	7,0619	0,91%
Similar	812,22	7,1664	0,88%
Veterinário	619,62	23,3665	3,77%

Segundo a Farmacopeia Brasileira (5ª edição), o limite de variação para o teste de peso médio de comprimidos revestidos ou não revestidos com peso maior que 250 mg é de $\pm 5,0 \%$, não sendo permitido tolerar mais que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Dessa maneira os resultados obtidos para os comprimidos de referência, genérico, similar e veterinário apresentaram-se em conformidade com as especificações.

A avaliação do peso médio é uma etapa extremamente importante, pois é a partir dela que verifica-se se existe homogeneidade de peso entre as unidades de um mesmo lote. Durante o processo de compressão, a determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos são procedimentos importantes, pois variações no peso podem influenciar nas concentrações de princípio ativo em cada unidade, podendo comprometer a qualidade do medicamento (PONTES, 2009; ANSEL et.al., 2000).

Em um estudo realizado por Peixoto et. al (2005), todos os comprimidos analisados de Captopril 50 mg estavam em conformidade com a monografia para a determinação do peso médio.

Já no estudo realizado por Bianchin et. al (2012), os quais avaliaram comprimidos de Propanolol e Enalapril, os resultados obtidos apresentaram três unidades fora do limite de variação permitido para a determinação de peso médio, porém, apenas uma amostra de Propanolol foi reprovada no teste. Outras duas amostras apesar de apresentarem inconformidades no aspecto não foram reprovadas na determinação de peso médio.

Segundo Duarte (2015), os comprimidos analisados de Metformina 500 mg, apresentaram-se em conformidade com as especificações. O coeficiente de variação obtido indicou homogeneidade dos comprimidos testados.

Teste de Dureza.

A tabela 3 descreve os resultados obtidos na análise de dureza das amostras dos comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg.

Tabela 3. Valores de dureza das amostras de comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg.

	Dureza (KgF)	Desvio Padrão (S) (KgF)	Coeficiente de Variação CV (%)
Referência	16,53	1,356	8,21
Genérico	12,43	0,731	5,88
Similar	9,01	0,552	6,12
Veterinário	11,10	1,797	16,19

Segundo as especificações da Farmacopeia Brasileira (2010), os comprimidos devem apresentar dureza mínima de 3 KgF ou 30 N. Por se tratar de um teste indicativo o mesmo se aplica, principalmente a comprimidos não revestidos, porém, todas as amostras analisadas apresentaram valores de dureza em conformidade com o estabelecido. O medicamento que apresentou valores altos para o teste foi o de referência, porém, isso se deve ao fato do comprimido ser revestido. O medicamento similar por não ser revestido, apresentou o menor valor de dureza

com 9,01 KgF. Já o medicamento veterinário, apresentou os valores de desvio padrão e do coeficiente de variação maiores que os demais comprimidos testados.

O ensaio de dureza tem por intuito avaliar a resistência do comprimido ao esmagamento ou ruptura sob pressão radial. Segundo Gil (2010), a resistência do comprimido está diretamente relacionada à estabilidade física das formas farmacêuticas sólidas por compressão. Quando a dureza do comprimido é baixa, esse fato pode ser atribuído à descalibração das punções do equipamento de compressão, ou até mesmo a presença do revestimento pode influenciar na resistência dos comprimidos.

Na pesquisa realizada por Santos (2016), para determinação da análise de dureza dos comprimidos de Sildenafil 50 mg, os valores determinados para A1 e A2, foram respectivamente, 11,39 KgF e 4,85 KgF, apesar das amostras apontarem uma grande variação entre as unidades testadas, ambas apresentaram-se com dureza dentro dos parâmetros estabelecidos.

Segundo estudo de Costa (2015), os comprimidos de Nimesulida 100 mg, apresentaram seus valores de dureza homogêneos e com valores próximos ao seu limite de aceitação, isso se deve ao fato dos mesmos não serem comprimidos revestidos. Portanto, os mesmos se encontraram em conformidade com os padrões estabelecidos.

No estudo realizado por Castro et. al (2005), as amostras analisadas de comprimidos de Diclofenaco apresentaram resultados em conformidade com o estabelecido, por se tratar também de um comprimido revestido, os mesmos apresentaram valores de dureza mínima de 9 KgF.

Wanczinski et al (2002), realizaram um estudo de desenvolvimento com comprimidos de AAS 500 mg, através do método de compressão direta. Foram realizadas 5 formulações e os valores de dureza encontrados apresentaram seus resultados entre 7,5 KgF e 15 KgF. Os resultados obtidos se devem a variações na força de compressão, além da utilização de diferentes excipientes na formulação.

A dureza é uma propriedade dos comprimidos que está intimamente relacionada a outras propriedades, tais como a desintegração, friabilidade e dissolução. Quando há um valor de dureza

inferior ou muito superior, o mesmo indica que o medicamento pode demorar mais ou menos tempo para realizar o seu efeito farmacológico. Conforme a dureza de um medicamento aumenta, sua friabilidade será menor e consequentemente mais tempo levará para que o mesmo se desintegre e libere seu princípio ativo para absorção, características essas que irão influenciar o comportamento do medicamento após sua administração no organismo (ANSEL et al, 2000).

Teste de Friabilidade.

Os dados obtidos para friabilidade das amostras dos comprimidos de Albendazol 300mg e 400mg estão disponíveis na tabela 4.

Tabela 4. Valores obtidos na análise de friabilidade das amostras de comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg.

	Média (%)	Desvio Padrão (S) (%)	Coefficiente de Variação (CV) (%)
Similar	0,0197%	6,8897	0,85%
Veterinário	0,0969%	24,7341	3,99%

O teste de friabilidade se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos, devido a isso, o medicamento referência e genérico não constam na tabela acima. O teste visa determinar a resistência dos comprimidos quando submetidos à abrasão através de uma ação mecânica com a aparelhagem específica, ou seja, ao desgaste. O objetivo do teste é garantir que os comprimidos se mantenham íntegros durante os processos industriais, como acondicionamento, revestimento, envelopamento, emblistagem e transporte. O teste permite verificar a porcentagem de massa perdida dos comprimidos quando submetidos à ação do aparelho, o qual deve apresentar porcentagem de perda menor que 1,5% segundo a Farmacopeia Brasileira (2010).

Os valores médios encontrados para a determinação de friabilidade nos comprimidos similar e veterinário foram respectivamente 0,0197% e 0,0969%. O comprimido veterinário apresentou maior percentual de perda durante o teste realizado. Todos os comprimidos testados apontaram seus resultados em conformidade com o preconizado.

Libinski et al (2008), avaliaram três amostras de comprimidos de captopril 25 mg no teste de friabilidade, onde somente uma amostra apresentou-se muito friável, com uma perda de massa de 2,2%, indicando resultado superior ao permitido.

Já no estudo realizado por Martinello (2005), o qual desenvolveu comprimidos de Paracetamol de 500 mg, através do método de compressão direta, observou-se nos resultados obtidos que das 18 formulações testadas apenas 2 apresentaram valores de friabilidade em conformidade com o especificado pela Farmacopeia Brasileira. Os demais resultados variaram de 1,55% a 24,53% de perda.

Duarte (2015), realizou o procedimento de friabilidade em comprimidos de Metformina 500 mg, os quais apresentaram resultados sem grandes alterações de uma amostra para outra e estando ambas dentro dos limites especificados.

A triagem de excipientes e de processos adequados para a produção dos comprimidos acaba influenciando diretamente as propriedades como dureza, friabilidade, desintegração e dissolução do fármaco. Quantidades insuficientes de aglutinantes e quantidades em excesso de lubrificantes em uma formulação, podem resultar em comprimidos menos duros e mais friáveis, além disso, podem provocar laminação dos comprimidos. Valores altos da friabilidade podem acarretar em perda do princípio ativo, o qual poderá comprometer a eficácia terapêutica do medicamento (Aulton, 2005; Prista, 2002; Lieberman et al.,1989).

Teste de Desintegração.

Abaixo encontra-se a tabela 5 com os dados obtidos na análise de desintegração das amostras de comprimidos de Albendazol.

Tabela 5. Valores de desintegração das amostras de comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg ('min ''seg).

	Média (min)	Desvio Padrão (S) (%)	Coefficiente de Variação (CV) (%)
Referência	11'50''	0,4823	4,19%
Genérico	6'07''	0,3397	5,59%
Similar	8'14''	1,0356	12,72%

Veterinário	14'10''	0,5464	3,87%
--------------------	---------	--------	-------

O teste de desintegração relaciona-se a uma análise *in vitro*, a qual tem por finalidade avaliar o tempo necessário para que o comprimido se desintegre. A Farmacopeia Brasileira (2010) preconiza que dentro de 15 minutos a desintegração deve ser total para os comprimidos de Albendazol, podendo sobrar apenas fragmentos de revestimentos, caso o comprimido o tenha.

De acordo com os comprimidos analisados, o medicamento genérico foi o que se desintegrou antes em todas as triplicatas realizadas. Posterior a ele, o medicamento similar se desintegrou em 8'14'', seguido do medicamento de referência, o qual apresentou maior resultado para o teste de dureza, podendo também relacionar ao fato de que o comprimido utilizado apresentava revestimento e devido a isso, demorou um tempo a mais que os outros para se desintegrar. O medicamento veterinário apresentou valores dentro do preconizado, porém foi o último a se desintegrar em todas as triplicatas realizadas. Neste caso, todas as amostras se desintegraram dentro do tempo estipulado, sendo aprovadas para o teste.

A desintegração é uma propriedade do comprimido que está intimamente relacionada com a sua formulação e a mesma pode ser afetada por diversos fatores, tais como as concentrações de aglutinantes, lubrificantes e talcos utilizados na formulação (AULTON, 2005; PRISTA, 2002).

No estudo realizado por Oliveira *et al* (2014), em que se avaliou a equivalência e a qualidade dos comprimidos de sinvastatina 10 mg, todas as amostras analisadas apresentaram desintegração em um tempo inferior a 10 minutos.

Já na pesquisa de Santos (2016), que realizou os testes com duas amostras de Sildenafil 50 mg, a desintegração das amostras ocorreu em menos de um terço do tempo estipulado pela Farmacopeia Brasileira (2010) que é de 30 minutos. Porém, devido ao limitado número de amostras adquiridas, não foi possível realizar uma repetição do teste de desintegração, o que impediu a geração de dados de dispersão, não sendo possível avaliar a homogeneidade dos comprimidos quanto ao tempo de desintegração.

Em um estudo realizado por Duarte (2015), a qual avaliou a desintegração de comprimidos de Metformina 500 mg, todos os comprimidos testados obtiveram um tempo de desintegração em conformidade com as especificações da Farmacopeia Brasileira, a qual preconiza que a desintegração do comprimido em questão deve ocorrer dentro de 30 minutos.

Lamolha *et al*, (2012), analisaram a equivalência de comprimidos de Furosemida 40 mg de diferentes laboratórios. O referido estudo apontou que todos os comprimidos avaliados para os testes de determinação de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração, encontravam-se em conformidade com os parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira.

Análise de Doseamento.

Os dados obtidos na análise de doseamento das amostras de comprimido de Albendazol encontram-se descritas na tabela 6.

Tabela 6. Valores de teor das amostras de comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg.

	Média (%)	Desvio Padrão (S) (%)	Coeficiente de Variação (CV) (%)
Referência	103,70%	5,6806%	5,47%
Genérico	82,62%	14,6001%	17,67%
Similar	113,81%	13,1192%	11,52%
Veterinário	103,02%	7,1889%	6,97%

Para os comprimidos de Albendazol, o teor do princípio ativo pode variar entre 90% a 110%. Os comprimidos de referência e de uso veterinário encontraram-se em conformidade com as especificações, pois o resultado do teor para o teste foi de 103,70% e 103,02% respectivamente. Já o comprimido genérico apresentou seus resultados na análise de teor, abaixo do preconizado, com 82,62% de ativo declarado e o medicamento similar apresentou seus resultados acima do permitido com 113,81%, sendo ambos reprovados para o teste.

O referido teste tem como objetivo, avaliar se a quantidade expressa de princípio ativo no medicamento está dentro ou fora das especificações, pois quando os teores de principio ativo não estão em conformidade, podem causar problemas ao paciente que está fazendo uso do

medicamento, como a ineficácia terapêutica se a dose for muito baixa ou até possíveis casos de intoxicação por dose exagerada (ALVES et al, 2012).

Em um estudo realizado por Bianchin *et al*, (2012), no teste de doseamento 2 amostras de Propanolol foram reprovadas por apresentarem teor de princípio ativo abaixo do preconizado, com resultados de 92,44% e 88,16%. A concentração do princípio ativo Propanolol abaixo da concentração declarada pode acarretar em falha terapêutica, bem como trazer sérios riscos para a saúde do paciente.

Silva et al (2009), desenvolveram quatro formulações de comprimidos contendo o Fluconazol 50 mg. A variação permitida segundo a Farmacopeia Brasileira é de 85 a 115% para o princípio ativo em questão, sendo que todas as amostras analisadas apresentaram resultados aprovados para o teste, portanto estando em conformidade com a monografia.

Segundo estudo realizado por Bergold e Salvadoretti (1997), a determinação do fármaco anti-helmíntico Albendazol de uso humano foi realizado através do método espectrofotométrico na região do UV-VIS, em três diferentes meios: meio ácido (HCl aquoso), alcalino (NaOH aquoso) e neutro (metanol). Os resultados obtidos do doseamento para determinação do teor do princípio ativo foram de: 98,66% em meio ácido, 98,78% em meio alcalino e 100,94% em meio neutro. Verificou-se que todas as amostras testadas cumpriram com as especificações de qualidade estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira.

Em um estudo feito por Miguel (2013), o qual realizou a quantificação de antibióticos, amoxicilina e ampicilina em medicamentos de uso veterinário, detectou através do método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), que a concentração de princípio ativo encontrada no medicamento ampicilina apresenta concentração total do fármaco de 200.000 µg mL⁻¹ e a concentração real encontrada foi de 175.854,9 µg mL⁻¹, cerca de 12,6% abaixo do valor esperado. Já na análise da amoxicilina, o valor indicado pelo fabricante é de 150.000 mg mL⁻¹, porém a concentração encontrada foi de 181.890 mg mL⁻¹, cerca de 21,26% acima do indicado. Estando ambos em desacordo com a bula.

Segundo estudo realizado por Costa e Netto (2011), os quais quantificaram o teor de Ivermectina (1%) solução injetável, presente em oito medicamentos veterinários, através do método de cromatografia líquida de alta eficiência na região UV, detectaram que 7 medicamentos não apresentaram diferenças significativas em relação à concentração de Ivermectina analisada, apresentando valores iguais a 10,38 mg/L (1,03%), 10,31 mg/L (1,03%), 10,26 mg/L (1,02%), 10,65 mg/L (1,06%), 10,45 mg/L (1,04%), 10,73 mg/L (1,07%) e 10,50 mg/L (1,05%), todas aprovadas para o referido teste. Já um único medicamento encontrou-se fora da faixa de $\pm 10\%$ que é aceita para esse tipo de medicamento, apresentando seu resultado igual a 12,12 mg/L (1,21%). Outros lotes desse medicamento acima citado, quando submetidas a novas análises, apresentaram comportamento semelhante e acima do rotulado, sendo esta reprovada para o teste.

Uniformidade de Doses Unitárias.

A tabela 7 descreve os valores obtidos no teste de uniformidade de doses unitárias das amostras de comprimidos de Albendazol.

Tabela 7. Valores de uniformidade de doses unitárias das amostras de comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg.

Amostras	Referência (%)	Genérico (%)	Similar (%)	Veterinário (%)
1	103,10%	82,58%	112,84%	103,20%
2	103,61%	82,12%	113,70%	101,50%
3	103,49%	82,69%	114,06%	101,22%
4	103,84%	82,37%	112,46%	98,81%
5	103,46%	82,96%	113,39%	101,47%
6	102,73%	82,92%	113,46%	101,72%
7	103,01%	83,05%	113,51%	105,16%
8	103,62%	82,71%	112,31%	100,96%
9	102,82%	82,84%	112,92%	101,79%
10	103,84%	83,12%	113,14%	103,97%
Média	103,35%	82,72%	113,17%	101,98%
CV (%)	0,39%	0,37%	0,48%	1,72%
Valor de Aceitação (VA)	0,3598	15,78	11,67	1,0455

Os resultados expressos na tabela acima estão aprovados para os comprimidos referência, similar e veterinário, pois os mesmos apresentaram seus resultados de acordo com o especificado na Farmacopeia Brasileira, que determina que o valor máximo permitido para o valor de aceitação é

<15,0. O lote mais homogêneo, ou seja, aquele que teve menor Valor de Aceitação (VA) foi o medicamento de referência e o lote com menor homogeneidade foi o medicamento genérico. Sendo assim, apenas os comprimidos genéricos não garantiram a homogeneidade e uniformidade de distribuição do Albendazol nas doses individuais, sendo o mesmo reprovado para o teste.

Conforme a Farmacopeia Brasileira (2010), afim de assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do medicamento deve conter a quantidade de princípio ativo, próxima à declarada na embalagem, avaliando os comprimidos de forma individual e verificando se esta quantidade é uniforme em todas as unidades submetidas à análise. A dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, ineficácia terapêutica e toxicidade. O teste de uniformidade de doses unitárias e determinação de teor são de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, pois, os mesmos asseguram a quantidade de princípio ativo presente na formulação da forma farmacêutica a ser administrada ao paciente (MOISÉS, 2006).

Segundo estudo realizado por Vaz et al, (2011), o qual avaliou a qualidade de 4 marcas mais vendidas de comprimidos de ácido ascórbico comercializadas na cidade de Timóteo – MG, para o teste de uniformidade de doses unitárias, o menor teor encontrado em relação ao que estava especificado no rótulo foi de 97,6% e o maior teor foi de 102,2%, sendo assim, todas as amostras analisadas encontraram-se em conformidade com as especificações. No estudo de Silva (2009), todos os comprimidos de Fluconazol, foram aprovados no teste de uniformidade de doses unitárias.

No estudo realizado por Reis et al (2004), para a determinação de doses unitárias, todas as amostras analisadas de comprimidos de Carbonato de Cálcio de diversas miligramagens (500,1000,1250 e 1500 mg) apresentaram suas variações de valor dentro da faixa declarada para o fármaco, que é de 85 a 115%, estando de acordo com os compêndios oficiais.

Análise do Perfil de Dissolução.

A seguir encontra-se a tabela 8 que descreve os valores do teste de dissolução das amostras de comprimidos de Albendazol.

Tabela 8. Valores de dissolução das amostras de comprimidos de Albendazol 300 mg e 400 mg.

Tempo (min)	Ref. (%) – CV (%)	Gen. (%) – CV (%)	Sim. (%) – CV (%)	Vet. (%) – CV (%)
05 minutos	9,38 – 45,30	42,47 - 39,20	68,24 - 12,35	2,77 - 12
10 minutos	46,31 – 23,50	63,61 – 14,79	79,77 – 2,92	3,89 - 12,56
20 minutos	63,50 – 17,43	76,30 – 11,48	86,55 – 2,58	8,10 - 16,79
30 minutos	81,80 – 56,68	83,83 – 13,24	95,09 – 1,17	11,30 – 11,35

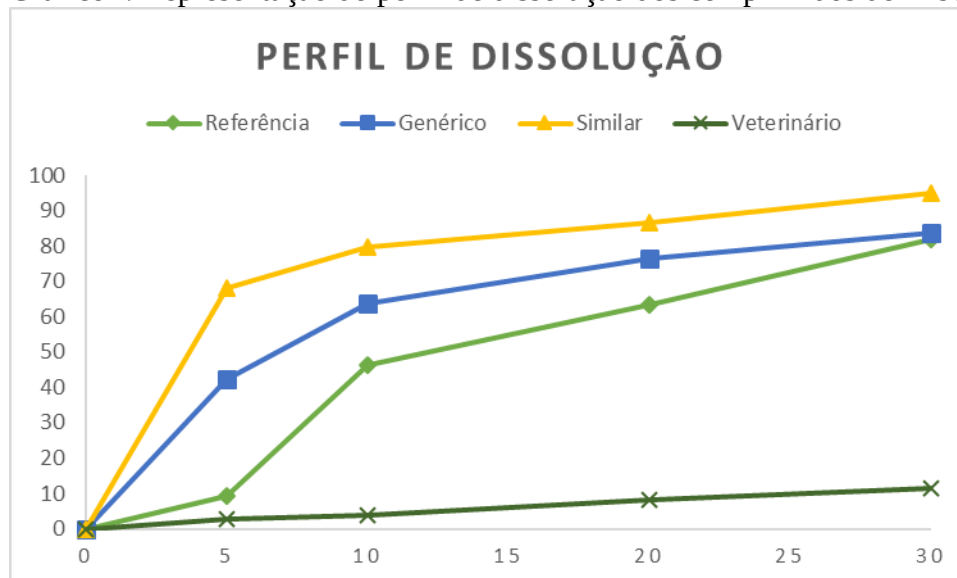
Para o teste de dissolução, não menos que 80% de Albendazol contido nos comprimidos deve se dissolver em 30 minutos.

O teste de dissolução é considerado uma das etapas mais críticas para a avaliação de qualidade de medicamentos, pois ela evidencia as diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e as técnicas de fabricação empregadas. O mesmo determina a porcentagem da quantidade de princípio ativo liberado no meio de dissolução. Já o perfil de dissolução é obtido através da quantificação de fármaco dissolvido em várias amostras do meio de dissolução, as quais são coletadas em tempos previamente estabelecidos, determinando assim, a porcentagem de fármaco dissolvido em cada um dos tempos. Com base nos resultados da curva resultante, pode-se determinar a cinética do processo de dissolução do medicamento analisado (ALVES et al, 2012; CÁRCAMO, 1992; PORTA et. al., 2012).

O perfil de dissolução é uma importante ferramenta na avaliação da qualidade de uma formulação, bem como é um parâmetro que permite analisar o comportamento do medicamento ao ser administrado no organismo, verificando como será a liberação do fármaco in vivo, sua absorção e biodisponibilidade para exercer a sua ação terapêutica (SANTOS, 2014).

No gráfico I, encontra-se o perfil de dissolução para os comprimidos de Albendazol.

Gráfico I: Representação do perfil de dissolução dos comprimidos de Albendazol 300mg e 400mg.



Com os resultados expressos no gráfico acima, pode-se observar que embora as amostras de uso humano tenham chegado a um valor de dissolução próximo no final do processo, o período de início da liberação foi diferente. O comprimido de referência apresentou uma dissolução mais lenta, já o comprimido similar apresentou uma dissolução mais rápida desde o início do processo, fato este que pode ser atribuído ao não revestimento do comprimido, pois o mesmo acaba se dissolvendo de forma mais rápida. É possível verificar que ao término do teste, todos os medicamentos de uso humano apresentaram seu teor de ativo dissolvido em conformidade com o parâmetro especificado, bem como, semelhantes entre si. Já o comprimido de uso veterinário, dissolveu somente 11,30%, nem a metade do que a legislação exige, acarretando na reprovação do mesmo para o teste.

No que se refere à dispersão dos valores, em geral, os resultados apresentaram boa homogeneidade, apresentando somente um intervalo com variação mais acentuada.

O Albendazol, pertence à classe II dessa classificação. Esta classe é composta por fármacos que apresentam baixa solubilidade e alta permeabilidade (AULTON, 2005). Por apresentarem problemas de dissolução esse grupo tem sido o alvo principal de estudos em tecnologia farmacêutica, visando melhorar sua solubilidade (LIRA, 2004).

A dissolução ímpial do medicamento de uso veterinário pode estar inteiramente relacionada aos fatores citados acima. O medicamento em questão é indicado para cães e gatos com peso de no mínimo 2,5 kg.

Segundo estudo realizado por Duarte (2015), para o teste de dissolução com 04 amostras de comprimidos de Metformina 500mg, não menos que 75% do princípio ativo contido nos comprimidos testados deve se dissolver no tempo de 45 minutos. Onde apenas duas formulações apresentaram-se de acordo com as especificações farmacopeicas, uma vez que os valores encontrados foram 80,43% e 83,69%. Porém, as outras amostras foram reprovadas para o teste, onde os resultados obtidos foram de 61,89% e 66,28% respectivamente.

Em um estudo realizado por Costa (2015), para os comprimidos de Nimesulida 100 mg, os valores de dissolução devem estar acima de 85% após 25 minutos. Todos os comprimidos submetidos ao teste apresentaram seus valores de teor acima de 50% de princípio ativo dissolvido no tempo de 5 minutos. Sendo os resultados encontrados para os comprimidos de referência, genérico e similar de 99,21%, 94,65 % e 93,05% respectivamente, demonstrando que houve homogeneidade no processo de fabricação dos comprimidos e aprovando os mesmos para o teste.

Segundo estudo realizado por Alves et.al (2012), os quais avaliaram o perfil de dissolução de várias amostras de Carbamazepina 200mg, verificaram que todas as amostras submetidas ao teste se dissolveram no tempo de 60 minutos, encontrando-se em conformidade com as especificações.

Já no estudo realizado por Souza et al (2006), os quais desenvolveram comprimidos de Mebendazol 100 mg e que foram submetidos ao teste de dissolução, apresentaram os seguintes resultados para o teste: 88,82%, 85,88%, 79,05%, 81,25%, 70,23% e 75%. Porém, o especificado pela monografia do medicamento é que 80% do princípio ativo deve-se dissolver em 120 minutos, portanto verifica-se que apenas 3 amostras estão de acordo com a monografia.

Já um estudo realizado por Iaione et al (2016), os quais avaliaram os perfis de dissolução de comprimidos de Cefalexina 600 mg de uso veterinário, em diferentes tempos (5, 10,15,30,45 e 60 minutos) e em diferentes meios de dissolução (água destilada, HCl 0,1M e tampão fosfato pH 7,4).

Em todas as amostras analisadas ocorreu mais de 85% de liberação do fármaco em menos de 15 minutos. Este resultado está de acordo com a solubilidade do fármaco e os comprimidos estão aprovados para o referido teste.

Para as formas farmacêuticas sólidas, a dissolução é um fator importantíssimo e que influencia diretamente na biodisponibilidade do fármaco, visto que, o ativo deve estar previamente dissolvido para que possa exercer seu efeito terapêutico (AUTON, 2005).

CONCLUSÃO.

De acordo com os resultados obtidos para os testes de aspecto visual, determinação de peso, dureza, friabilidade e desintegração, todas as amostras se apresentaram de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira.

Na análise do doseamento os resultados obtidos o comprimido similar, apresentou seus resultados acima (113,81%) e o genérico abaixo (82,62%) da especificação, e, portanto reprovados nesta análise.

No teste de Uniformidade de doses unitárias, os comprimidos referência, similar e veterinário, apresentaram se de acordo com as especificações. Porém, o medicamento genérico foi reprovado.

No teste do perfil de dissolução, não menos que 80% de Albendazol contido nos comprimidos deve se dissolver em 30 minutos. O medicamento de uso veterinário foi reprovado, uma vez que somente 11,30% de ativo foi dissolvido.

No teste do perfil de dissolução, não menos que 80% de Albendazol contido nos comprimidos deve se dissolver em 30 minutos. Os resultados obtidos para o teste foram de 81,80%, 83,83%, 95,09% e 11,30% para os comprimidos referência, genérico, similar e veterinário respectivamente, sendo o último, reprovado para o teste.

O comércio de medicamentos veterinários no Brasil tem crescido muito nos últimos anos, porém, verifica-se a necessidade de um controle mais rigoroso por parte dos meios de fiscalização e de produção dos medicamentos veterinários para evitar possíveis problemas durante o tratamento.

REFERÊNCIAS.

- ALVES, M. C; VAZ, U.P; FERREIRA, A. O; BRANDÃO, A. F. Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução. *Revista Brasileira Farmácia* 93(4): 487-492, 2012
- ANDRADE, S.F. Manual de Terapêutica Veterinária. 2ª Edição rev. e ampl. – São Paulo: Roca, 2002.
- ANSEL, H.C; POPOVICH, N.G & ALLEN, J.R.LV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. In: Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. 6ª. ed. São Paulo: Premier, 2000.
- AULTON N.E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2 edição, Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BERGOLD, A.M.; SALVADORETTI, C. Otimização de Metodologia Quantitativa para Determinação de Fármacos Anti-Helmínticos. Espectrofotometria na Região do Ultravioleta. *Caderno de Farmácia*, 1997.
- BIANCHIN, M.D., BLATT, C.R., SOARES, A.S.S., GUERREIRO, I.C.K. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2012.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5 ed. 2010
- CASTRO, W. V.; OLIVEIRA, M. A.; NUNAN, E. A. ; CAMPOS, L. M. M. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Farm.*, 86(1): 45- 50, 2005.
- COSTA, B. Desenvolvimento e Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Nimesulida 100 mg. 2015.
- COSTA, F.M., NETTO, A.D.P. Desenvolvimento e aplicação de métodos para a determinação de ivermectina em medicamentos de uso veterinário. Universidade Federal Fluminense, Niterói – RJ. 2011.
- DUARTE, R.R.S. Desenvolvimento e Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Metformina 500 mg. 2015.
- GIL, E.S. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- IAIONE, E., NICORENA, K.F., ALMEIDA, W.R.R., FORESTINI, G.R., SILVA, F.E.B. Estudo de perfis de dissolução de comprimidos de cefalexina para uso veterinário. Universidade Federal do Pampa. Uruguaiana – RS, 2016.
- KESIC D. Strategic analysis of the world pharmaceutical industry. *Management* 2009; 14:59-76.

- LAMOLHA, M. A.; RODRIGUES, A. C. P.; SILVA, B. C. da; GRANATA, F. C.; PODAVIN, G. S.; LIMA, J. C. O. de. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40 mg. Revista brasileira de farmácia. 2012.
- LIBINSKI, L.M; MUSIS, C.R; MACHADO, S. R. P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. Rev. Bras. Farm., 89(3): 214 – 219, 2008.
- LIEBERMAN, H.A; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. Formas de Dosagem Farmacêutica: comprimidos. 2.ed. Nova York: Marcel Dekker, 1989. p.195-246.
- LIMA, D.S. Parasitoses intestinais infantis no nordeste brasileiro: uma revisão integrativa da literatura. Cadernos de Graduação, 2013.
- MARTINELLO, T. Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, 2005.
- MIGUEL, G.C., ORLANDO, E.A., SIMIONATO, A.V.C. Quantificação de antibióticos beta-lactâmicos em medicamentos veterinários: determinação de amoxicilina e ampicilina por cromatografia líquida de alta eficiência. Universidade Estadual de Campinas – SP, 2013.
- MOISÉS, R. P. Tecnologia de Produção de Comprimidos. Fármacos & Medicamentos. São Paulo, v. 7, n. 38 , p. 38-46, jan. /fev. 2006.
- OLIVEIRA, P. R.; et al. Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., 2014; 35(3):393-400 ISSN 1808-4532
- PEIXOTO M.M., JÚNIOR A.F.S., SANTOS C.A.A., JÚNIOR E.C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana - BA. *Infarma*, 2005.
- PONTES, A.V. Estudo de Equivalência Farmacêutica dos Fármacos Captopril e Cloridrato de Propranolol Comercializados no Programa Farmácia Popular do Brasil. 2009. Fortaleza. 144 p. Monografia (Especialização em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará.
- PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; MORGADO.R; LOBO. J.S. Tecnologia Farmacêutica. 6. ed.v.1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.
- REICH, G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 2005, p. 1109–1143.
- REIS, A.M.M., CAMPOS, L.M.M., PIANETTI, G.A. Estudo de Dissolução *in vitro* de comprimidos de carbonato de cálcio. *Infarma*, v.16 nº 1-2, (Jan/Fev 2004).
- SANTOS, B.W. "Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais". Brasília. 2014.
- SANTOS, P.V.L. Qualidade e Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Sildenafil Comercializados no Mercado Informal de Cascavel – Paraná. 2016.

SILVA F e B, ZIECH C. 1, PAVONI G.D. PASQUALI R. Desenvolvimento de Comprimidos Contendo Fluconazol por Compressão Direta. Erechim, RS, 2009.

VAZ, L. B; VILELA, A. F; ANDRADE, C. E .O. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo – MG. Farmácia & Ciência, v.2, p.01-09, ago./nov. 2011.

WANCZINSKI, B. J.; FELIPE, D. F.; CARDOSO, M. L. C.; CAVALCANTI, O. A. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500mg: influência do Amido 1500® na compressão direta. V.24, nº 3, 2002.

ANEXO 1: NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA

INSTRUÇÕES GERAIS

Todos os manuscritos devem ser originais e não publicados anteriormente. Cabe salientar que submissão simultânea implicará em sua recusa nesse periódico. As publicações em inglês e espanhol devem ser revisadas por um profissional de edição de língua estrangeira e não garantem o aceite do artigo. **O custo da revisão do texto em inglês ou espanhol é de responsabilidade dos autores que são encorajados a buscar profissionais ou empresas qualificados.**

A RBF reserva os direitos de submeter todos os manuscritos para revisores *ad hoc*, cujos nomes serão confidenciais e com autoridade para decidir a aceitação ou declínio da submissão. Nos casos de conflito de avaliações entre os pares, não se compromete a seguir com uma terceira avaliação, a decisão contará com avaliação dos pareceres pelo Conselho Editorial.

FORMA E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A RBF aceita artigos para as seguintes seções:

Artigos originais ou de revisão (**até 7.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/Abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela**): textos inéditos provenientes de pesquisa ou análise/revisão bibliográfica. A publicação é decidida pelo Conselho Editorial, com base em pareceres - respeitando-se o anonimato tanto do autor quanto do parecerista (*double-blind peer review*) - e conforme disponibilidade de espaço.

Artigos originais por convite (até 8.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela): textos inéditos de temas previamente solicitados pelo editor (a) Chefe ou Conselho Editorial a autores/pesquisadores de reconhecida experiência no campo das Ciências Farmacêuticas, que poderão resultar em artigos resultado de pesquisa ou de revisão. Os artigos originais serão publicados com base em pareceres (*double-blind peer review*). Apenas artigos que, devido a seu caráter autoral, não podem ser submetidos anonimamente a um parecerista, serão analisados, com ciência do autor, com base em pareceres em que só o parecerista é anônimo (*single-blind peer review*).

Resumo de Tese de Doutorado ou Dissertações de Mestrado (até 1500 palavras, incluindo notas e referências. Máximo de 3 figuras, tabela ou quadro/gráfico): Trata-se de um Resumo ampliado de estudos acadêmicos que tenham relevância no campo das Ciências farmacêuticas. Serão aceitos os Resumos de pesquisas que tenham sido defendidas até dois anos antes da publicação da RBF. O número de Resumos não poderá ultrapassar 15% do total de artigos apresentados por edição, e deverá contemplar as seções Introdução, Metodologia, Resultados e Discussão e Conclusão de forma resumida.

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES PRÉVIAS

Deverá ser adotado o **Sistema Internacional (SI)** de medidas. As equações necessárias a compreensão do texto deverão ser editadas utilizando *software* compatível com o editor de texto. As variáveis deverão ser identificadas após a equação.

Recomenda-se que os autores realizem a análise de regressão ou outro teste estatístico aplicável para fatores quantitativos, mas que a utilização de programas específicos para o tratamento dos

dados estatísticos deve constar da seção de Metodologia.

ATENÇÃO: QUADROS/ TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS devem ter largura de no máximo 18,25 cm, com alta resolução e enviados em arquivo separado. Nesse caso, sua posição deve ser identificada no texto. **CASO CONTRÁRIO, O MANUSCRITO SERÁ DEVOLVIDO AOS AUTORES, que acarretará em nova submissão.**

A RBF recomenda a utilização de Referências Bibliográficas atualizada, salvo aquelas consagradas em trabalhos de autores seminais de cada área específica, ou ainda em textos que necessitam de informações históricas relevantes na compreensão da argumentação apresentada. Consideraremos atualizadas aquelas com data de publicação em periódicos indexados a pelo menos 5 anos da data de envio do manuscrito.

TODAS as correções sugeridas durante o processo de submissão deverão ser destacadas em **VERMELHO**, e devolvida a comissão editorial pelo endereço: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br.

FORMATAÇÃO DO TEXTO

Os manuscritos deverão utilizar aplicativos compatíveis com o **Microsoft Word**. Devem ser escritos em página formato A4 com margens de 2 cm, espaçamento duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado. As linhas e páginas devem ser numeradas a partir do Título até a página final.

Deve-se adotar no texto apenas as **abreviações padronizadas**. Por exemplo: Kg (quilograma)

A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso. Por exemplo: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

O **recurso de itálico** deverá ser adotado apenas para realmente destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores consultados, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

As ilustrações, figuras, esquemas, tabelas e gráficos deverão ser identificadas no texto, conforme apresentação desejada pelo autor, e **apresentadas em arquivo separado**.

Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

Título: deverá ser conciso **e não** ultrapassar 30 palavras, informativo, digitado em negrito com letras minúsculas utilizando a fonte *Times New Roman* (tamanho 14), com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos.

Autores: deverão ser adicionados a um espaço abaixo do título, centralizados, separados por vírgula. O símbolo "&" deve ser adicionado antes do último autor (Ex.: Paulo da Paz, João de Deus & Pedro Bondoso). Inserir os nomes completos dos autores, por extenso, com letras minúsculas com exceção da primeira letra de cada nome.

Afiliação do autor: cada nome de autor deverá receber um **número arábico** sobrescrito indicando a instituição na qual ele é afiliado. A lista de instituições deverá aparecer imediatamente abaixo da lista de autores. O nome do autor correspondente deverá ser identificado com um asterisco sobrescrito. O e-mail institucional, endereço completo, CEP, telefone e fax do autor correspondente deverão ser escritos no final da primeira página.

Resumo (Abstract): deverá ser escrito na **segunda página** do manuscrito, não deverá exceder 200 palavras, deverá conter informações sucintas que descrevam **objetivo da pesquisa, metodologia, discussão/resultados e a conclusão.** Os manuscritos escritos em português ou em espanhol devem ter um Resumo traduzido para o inglês (Abstract). O Abstract deve ser digitado na **terceira página** do manuscrito e deve ser revisado por um profissional de edição de língua inglesa. **Os manuscritos em inglês deverão apresentar um Resumo em português.**

Palavras-chave (Keywords): são fundamentais para a classificação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitas entre 3 e 5 palavras-chave. Após a seleção, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo(s) autor (es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave (Keywords) deverão ser separadas por **vírgula** e a **primeira letra** de cada palavra-chave deverá maiúscula.

Introdução: Situa o leitor quanto ao tema que será abordado e apresenta o problema de estudo, destaca sua importância e lacunas de conhecimento (justificativa da investigação), e inclui ainda os **objetivos** (geral e específico) a que se destina discutir.

Metodologia ou Percorso Metodológico: Nessa seção o autor (es) deve (m) apresentar o percurso metodológico utilizado que apresente o tipo de estudo (se qualitativo ou quantitativo), de base empírica, experimental ou de revisão de forma que identifique a natureza/tipo do estudo. São fundamentais os dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa; população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção (inclusão e exclusão) e cálculo amostral. Nos casos de pesquisa experimental cabe a identificação do material, métodos, equipamentos, procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados. Na apresentação do tratamento estatístico/categorização dos dados cabe informar a técnica ou programa utilizado no tratamento e análise. Nos casos de investigação com humanos ou animais cabe informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Quanto ao estudo de espécies vegetais deve ter a indicação do seu local de coleta (dados de GPS), o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsiccata.

Resultados e Discussão: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras, quadros e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas. Nessa seção cabe a análise e discussão crítica da pesquisa.

Conclusões: apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

Agradecimentos: opcional e deverá aparecer antes das referências.

Figuras, Quadro/Tabelas ou Gráficos: Todas as ilustrações devem apresentar um título breve na parte superior e numerada consecutivamente com algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citadas no manuscrito e a legenda com fonte em Times New Roman, tamanho 12, justificado e com largura máxima de 18,25 cm.

As Tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com os seus respectivos símbolos. **Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da tabela.** Não é permitida a utilização de

Figura, gráfico, quadro/tabela publicada em outro periódico **sem antes pedir autorização prévia dos autores e/ou da revista.**

Qualquer uma dessas ilustrações com baixa resolução poderá ser excluída durante o processo de diagramação da RBF, ou ainda comprometer o aceite do manuscrito.

As fotos deverão garantir o anonimato de qualquer indivíduo que nela constar. Caso os autores queiram apresentar fotos com identificação pessoal, deverão apresentar permissão específica e escrita para a publicação das mesmas.

Referências:

As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (Lopes, 2005); para dois autores (Souza & Scapim, 2005); três autores (Lima, Pereira & Silva, 2008), para mais do que quatro autores, utilizar o primeiro autor seguido por *et al.* (Wayner *et al.*, 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo **sobrenome do primeiro autor**. A citação de mais que uma referência por parágrafo requer a ordenação em ordem decrescente cronológica e cada grupo de autores separados por "ponto e vírgula". Por exemplo: (Gomes & Souza, 2012; Mendez, 2010; Lima, Pereira & Silva, 2008).

A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Os exemplos de referências citados abaixo foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

a) Artigos de periódicos:

A abreviatura do periódico deverá ser utilizada, em itálico, definida no Chemical Abstracts Service Source Index (<http://www.cas.org/sent.html>) ou na Base de dados PubMed, da US National Library of Medicine (<http://www.pubmed.gov>), selecionando Journals Database. Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo.

Autor (es)*. *Título do periódico em itálico*, volume (a indicação do fascículo é entre parênteses): páginas inicial - final do artigo, ano de publicação.
Galato D & Angeloni L. A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009.
Fonseca VM, Longobuco P, Guimarães EF, Moreira DL, Kaplan MAC. Um teste do formato de nome. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009.

b) Livros:

Com 1 autor

Autor. Título. Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. Número total de páginas.
Casciato DA. Manual de oncologia clínica. São Paulo: Tecmed, 2008. 1136 p.

Com 2 autores

Lakatos EM & Marconi MA. Metodologia científica. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p.

Com autoria corporativa

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: O farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final). Brasília, DF, 2008. 68p.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra):

Autor (es) da obra. Título do capítulo. *In:* _____. Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada. Rang HP, Dale MM & Ritter JM. *In:* Quimioterapia do câncer. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):

Autor (es) do capítulo. Título da parte referenciada. *In:* Autor (es) da obra (ou editor) Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada. Schenkel EP, Gosmann G & Petrovick PR. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. *In:* Simões CMO. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

Citação

indireta

Utiliza-se *apud* (citado por) nas citações que foram transcritas de uma obra de um determinado autor, mas que na verdade pertence a outro autor. Helper CD & Strant LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47: 533-543, 1990. *Apud* Bisson MP. Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica. 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 3-9.

c) Teses, Dissertações e demais trabalhos acadêmicos:

Autor. *Título* (inclui subtítulo se houver). Ano. Cidade. Total de páginas. Tipo (Grau), Instituição (Faculdade e Universidade) onde foi defendida. Sampaio IR. *Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae*. 2008. Rio de Janeiro. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia), Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

d) Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):

Autor (es). Título do trabalho. *Nome do evento*, nº do evento. Página. Cidade. País. Ano. Marchioretto CT, Junqueira MER & Almeida ACP. Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada a epinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaio. *Reunião anual da SBPC*, 54, Goiânia, Brasil, 2002.

e) Patentes: Devem ser identificadas conforme modelo abaixo e na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado. Ichikawa M, Ogura M & Lijima T. 1986. Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoe pinnatum*. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,118,396, apud* Chemical Abstracts 105: 178423q.

f) Leis, Resoluções e demais documentos

Conforme o modelo:
Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n o 44, de 17 de agosto de 2009.

g) Banco/Base de Dados
 Conforme o modelo
 BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Acesso em:
 <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p>>. Acesso em: 27 ago. 2009.

h) Homepage/Website
 Conforme o modelo:
 WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. 91 p. Acesso em:
 <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf>. Acesso em agosto de 2009.

SUBMISSÃO

Todos os manuscritos deverão ser submetidos **exclusivamente** por e-mail: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br e deverá enviar o texto em programa compatível com *word*, e com todos os apêndices preenchidos.

Os autores deverão informar a área de concentração (**Apêndice 1**), a categoria do manuscrito (Artigo Original, Artigo de Revisão ou Resumo de Tese/ Dissertação); apresentar carta de encaminhamento ao Editor (a) Chefe (**Apêndice 2**) e declaração de originalidade e cessão de direitos autorais (**Apêndice 3**). É responsabilidade dos autores reconhecerem e informar ao Conselho Editorial da existência de conflitos de interesse que possam exercer qualquer influência em seu manuscrito. Desta forma, as relações financeiras ou de qualquer outra ordem deverão ser comunicadas por cada um dos autores em declarações individuais (**Apêndice 4**).

Quanto a Confirmação da submissão: O autor receberá por e-mail um documento com o número do protocolo, confirmando o recebimento do artigo pela RBF. Caso não receba este e-mail de confirmação dentro de 48 horas, entre em contato com o Conselho Editorial da RBF (e-mail: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br).

A Revista Brasileira de Farmácia submeterá os manuscritos recebidos à análise por dois consultores *ad hoc*, acompanhado de um formulário para a avaliação e que terão a autoridade para decidir sobre a pertinência de sua aceitação, podendo inclusive, reapresentá-los ao(s) autor (es) com sugestões, para que sejam feitas alterações necessárias e/ou para que os mesmos sejam adequados às normas editoriais da revista. Solicita-se aos autores que, na eventualidade de reapresentação do texto, **o façam evidenciando as mudanças através da cor vermelha** como forma de identificação rápida e facilitação do processo de avaliação. Caso necessário poderá o autor dispor de argumentação teórica em carta anexa sumarizando as alterações realizadas ou não, que poderão ser aceitas ou não pelos revisores.

Os nomes dos autores e dos avaliadores dos manuscritos permanecerão em sigilo.

O trabalho aceito para publicação só poderá seguir para diagramação caso TODOS os autores tenham assinado o termo de publicação (**Apêndice 3**). **Qualquer tipo de solicitação ou informação quanto ao andamento ou publicação do artigo poderá ser solicitado através do e-mail: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br baseado no número do protocolo recebido pelo autor correspondente.**

O Conselho Editorial da RBF reserva-se o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa. O Conselho Editorial da Revista tem plena autoridade de decisão sobre a publicação de manuscritos, quando os mesmos apresentem os requisitos adotados para a avaliação de seu mérito científico, considerando-se sua **originalidade**, ineditismo, qualidade e clareza. Toda ideia e conclusão apresentadas nos trabalhos publicados são de total responsabilidade do(s) autor (es) e não reflete, necessariamente, a opinião do Editor Chefe ou dos membros do Conselho Editorial da RBF.

ITENS DE VERIFICAÇÃO PARA SUBMISSÃO

Como parte do processo de submissão, os autores deverão verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores. Somente receberão número de protocolo os artigos que estiverem em conformidade com as Normas para Publicação na RBF:

O manuscrito encontra-se no escopo da Revista Brasileira de Farmácia.

A contribuição é original, inédita e não está sendo avaliada por outra revista.

Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word ou equivalente.

O e-mail para envio do manuscrito está disponível.

O texto está em espaçamento duplo; fonte tamanho 12, estilo *Times New Roman*; com figuras e tabelas inseridas no texto, e não em seu final.

O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos em **Critérios** para preparação dos manuscritos (**Atenção às citações no texto e referências bibliográficas**).

Todos os apêndices estão preenchidos (**Atenção especial ao preenchimento dos apêndices**).

Ao submeter um manuscrito, os autores aceitam que o *copyright* de seu artigo seja transferido para a Revista Brasileira de Farmácia, se e quando o artigo for aceito para publicação. Artigos e ilustrações aceitos tornam-se propriedade da **Revista Brasileira de Farmácia**.

APÊNDICE 1 - Áreas temáticas

APÊNDICE 2 - Modelo de carta de responsabilidade

It APÊNDICE 3 - Declaração de originalidade e cessão de direitos

APÊNDICE 4 - Modelo de declaração de conflitos de interesse

ANEXO - LEI Nº 9.610, DE 19 DE FEVEREIRO DE 1998 - Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências.

ANEXO - INSTRUÇÕES PARA AUTORES EM PDF