

QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE CLORIDRATO DE RANITIDINA 150MG DO MUNICÍPIO DE CASCAVEL – PR

GALBARDI, Hiago Felipe dos S¹

MELO, Michelly Monick¹

DALLAGNOL, Marieli Jacomel¹

RAMOS, Jurandir Castanha¹

ZANIN, Giovane Douglas²

RESUMO: O avanço tecnológico e o constante surgimento de novos conceitos no campo da tecnologia farmacêutica e na produção de medicamentos demandam cada vez mais ao profissional da área uma constante busca por informações com o objetivo de manter-se sempre atualizadas. Com finalidade de que o medicamento sege lançado no mercado, alguns passos importantes devem ser seguidos de forma a garantir a segurança, qualidade e eficácia do medicamento, um deles é o controle de qualidade durante o processo de fabricação. O controle de qualidade, as boas práticas de fabricação e a garantia de qualidade, devem andar juntos de forma que o sistema de garantia de qualidade assegure que a produção dos medicamentos siga as normas das Boas Práticas de Manipulação. O presente estudo, objetivava-se em verificar a qualidade de cápsulas magistrais contendo o fármaco cloridrato de ranitidina 150 mg, sendo estas manipuladas em três diferentes farmácias situadas no município de Cascavel-Pr, através de testes de controle de qualidade.

PALAVRAS-CHAVE: cápsulas magistrais, cloridrato de ranitidina, controle de qualidade.

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios, os medicamentos são amplamente utilizados para a diminuição do sofrimento do homem. Antigamente, os povos primitivos usavam os medicamentos/remédios para diminuir o sofrimento e tratar seus doentes. Antes do Cristianismo, os egípcios faziam uso dos produtos do reino animal, mineral e vegetal, para a preparação de seus medicamentos elementares sem muitas tecnologias, como as pílulas, pomadas, decocções e unguentos (ROSENFELD, 2001).

A partir do século XIX diversos avanços tecnológicos aconteceram na ciência química, entretanto não foi de imediato que os avanços terapêuticos surgiram para a melhoria

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: hiago_gal@hotmail.com

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: melo-michelly@hotmail.com

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: jurandircastanha@gmail.com

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: maridallagnol92@gmail.com

² Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: Giovane@fag.edu.br

da saúde da população, apenas entre a década de 1930 e após a Segunda Guerra Mundial, foi possível acumular recursos financeiros facilitando assim o desenvolvimento tecnológico, desta maneira novos fármacos foram desenvolvidos em grande escala. Com o passar do tempo novas teorias e técnicas foram aparecendo e ganharam espaço. As técnicas de manipulação de medicamentos, chás, unguentos continuam complementando a terapêutica e auxiliando no diagnóstico de algumas patologias, tudo isso em perfeita harmonia com novas técnicas de transformação tecnológicas e produção de produtos sintéticos que são largamente utilizados no século XXI (ROSENFELD, 2001).

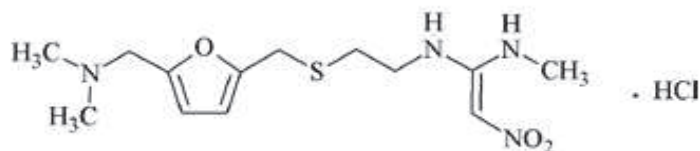
Segundo a ANVISA (2010), os medicamentos abrangem produtos de ordem farmacêutica, que são obtidos de caráter técnico-científica e muito elaborados, tendo por finalidade a cura, a profilaxia de determinadas patologias podendo ser usados para fins diagnósticos, contendo em sua formulação uma ou mais substâncias na sua forma ativa que será utilizado pelo usuário de acordo com a via apropriada e forma farmacêutica desejada para composição da formulação.

Com finalidade de que o medicamento sege lançado no mercado, alguns passos importantes devem ser seguidos de forma a garantir a segurança, qualidade e eficácia do medicamento, um deles é o controle de qualidade durante o processo de fabricação de medicamentos através de procedimentos validados (PEIXOTO et al., 2005). Se tratando de produção de medicamentos, o controle de qualidade, as boas práticas de fabricação e a garantia de qualidade, devem andar juntas de forma que o sistema de garantia de qualidade assegure que a produção dos medicamentos siga as normas das Boas Práticas de Manipulação (ROSENBERG, 2000).

A úlcera péptica é uma doença caracterizada por uma ferida na parede do estômago e duodeno, causada principalmente pela bactéria conhecida como *Helicobacter pylori*, como também pelo uso regular de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e raramente por outras doenças (CARVALHO, 2013). A secreção gástrica é modulada pela ação da histamina, gastrina e acetilcolina que possuem receptores específicos respectivamente H2, CCK2 e M3 presentes na membrana basolateral das células parietais do corpo e fundo gástricos (RANG; DALE, 2006).

Os antagonistas dos receptores H2 são a segunda opção para o tratamento farmacológico das doenças ácido-pépticas com o bloqueio seletivo dos mesmos. Em geral, os antagonistas dos receptores H2 competem de forma reversível com a histamina, onde os

receptores H₂ se ligarão a membrana basolateral das células parietais inibindo assim a produção do ácido (GOODMAN; GILMAN, 2006; KATZUNG, 2005). A ranitidina corresponde, quimicamente, ao (N-[2-[[[-5-(dimetilamino)]-2-furanil]metil]tio]etil)-N'-1,1-etenodiamina) e é utilizada como cloridrato. Sua fórmula molecular é C₁₃H₂₂N₄O₃S.HCl(MICROMEDEX, 2000) e sua fórmula estrutural é mostrada na figura abaixo.



Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

Este fármaco é um antagonista dos receptores H₂ de maneira reversível, que por consequência, realiza a diminuição da secreção ácida no estômago em níveis basais, sendo muito utilizada para o tratamento terapêutico de úlceras, gastrites e esofagites (KATZUNG, 2006). A seletividade da ranitidina se deve à semelhança estrutural com a molécula de histamina, melhorando seu efeito farmacológico e reduzindo os efeitos colaterais (BARREIRO; FRAGA, 2005; NUNES et al., 2005).

Rapidamente absorvida pelo intestino, este fármaco sofre metabolismo hepático de primeira passagem, resultando em biodisponibilidade de 50%. Sua concentração máxima ocorre num período de 2 a 3 horas no plasma após a administração oral e sua ligação às proteínas plasmáticas é considerada fraca (15%). A depuração deste fármaco ocorre pela combinação de três fatores, sendo eles: metabolismo hepático, filtração glomerular e secreção tubular renal, portanto, é necessário reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Já no indivíduo idoso, verifica-se um declínio de até 50% na depuração dos fármacos bem como significativa redução no volume de distribuição. O cloridrato de ranitidina atravessa a barreira placentária e é distribuída no leite materno (KATZUNG, 2006).

Este fármaco possui raros efeitos indesejados, tais como diarreia, dores musculares, hipergastrinemia, raches transitórios, alopecia e tonturas. Está contraindicado durante a fase de lactação e seu uso deve ser com muito cuidado para pacientes hepatopatas e renais (RANG; DALE; RITTER, 2006). O cloridrato de ranitidina como os demais medicamentos, precisa de cautelas básicas para a sua produção, de forma que as boas práticas de produção

sejam seguidas garantindo assim, que este medicamento foi produzido com padrões de qualidade adequado para o seu uso (BRASIL, 2010).

Diante do presente estudo, objetiva-se em verificar a qualidade de cápsulas magistrais contendo o fármaco cloridrato de ranitidina 150 mg, sendo estas manipuladas em três diferentes farmácias situadas no município de Cascavel-Pr, através de testes de controle de qualidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realização das análises as formulações de cloridrato de ranitidina 150 mg, foram adquiridas em três farmácias de manipulação aleatórias do município de Cascavel-Pr.

Foram realizadas as análises em laboratório de Tecnologia Farmacêutica e Química, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, nos quais realizaram os testes de determinação de peso, desintegração, dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo, conforme estabelecido pela Farmacopeia Brasileira V. Para garantir confiabilidade dos resultados, os testes foram realizados em triplicata.

Determinação de Peso

Foram pesadas individualmente 10 unidades. Em seguida, o conteúdo de cada unidade foi removido, os invólucros foram adequadamente limpos e pesados. O peso do conteúdo de cada cápsula foi determinado pela diferença de peso entre a cápsula cheia e vazia. Com os valores obtidos, o peso médio do conteúdo foi determinado.

Desintegração

Realizou-se o teste de desintegração a partir do adicionamento de uma cápsula do fármaco em cada um dos seis tubos da cesta, na qual utilizou-se uma tela com abertura de 1,8 mm a 2,2 mm, de arame de aço inoxidável adaptada à tampa da cesta, utilizou-se água mantida a 37°C como líquido de imersão.

Perfil de Dissolução

Para a realização do teste de dissolução, adicionou-se 900 ml de água como solvente, deixou-se que a mesma atingisse a temperatura à 37°C. Iniciou-se imediatamente a agitação a 50 rpm, em intervalo de 45 minutos, retirou-se alíquotas no tempo 5, 15, 25, 35 e 45 minutos para leitura da absorbância da amostra. Realizou-se a leitura em espectrofotômetro no

ultravioleta a um comprimento de onda de 314 nm, utilizando-se a água como ajuste do zero. Dilui-se as amostras utilizando o mesmo solvente até a concentração de 0,00125% (p/v), comparando-as com solução padrão de Cloridrato de Ranitidina SQR na mesma concentração.

Doseamento

A realização do doseamento ocorreu a partir da pesagem e pulverização de 20 cápsulas, na qual transferiu-se o equivalente a 0,125 g de ranitidina para um balão volumétrico de 250 ml, sendo esta diluída com 150 ml de água e mantida em agitação por 30 minutos, em seguida completou-se o volume e seguiu-se com a realização de diluições seriadas até a concentração de 0,00125% (p/v), preparou-se uma solução padrão na mesma concentração da amostra. As leituras das absorbâncias das amostras foram realizadas em espectrofotômetro no ultravioleta, em um comprimento de onda de 314 nm, utilizando-se água para ajuste do zero. Calculou-se o teor das amostras com os valores obtidos após a leitura.

Uniformidade de Conteúdo

Realizou-se o teste de uniformidade de conteúdo, com base nos resultados obtidos pelo doseamento. Calculou-se o valor de aceitação para 10 unidades.

Segundo a Farmacopeia Brasileira, o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o valor de aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não for maior que L1 (15,0). Se o valor de aceitação for maior que L1, deve-se testar mais 20 unidades e calcular novamente o valor de aceitação. O produto cumpre o teste se o valor de aceitação final calculado para as 30 unidades testadas não for maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual for menor que $(1 - L2 \times 0,01) M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01) M$, sendo o valor da L2 de 25,0.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A qualidade do medicamento manipulado é questionada dentro e fora do Brasil. Segundo Rumel et al. (2006), a busca por medicamentos a preços acessíveis, pelo consumidor, envolve a troca do medicamento industrializado pelo manipulado. Importante ressaltar que o Regulamento Sanitário em vigor, a Resolução RDC 67/2007, proíbe a farmácia de realizar a dispensação de medicamento manipulado em substituição ao medicamento industrializado, seja ele de referência, genérico ou similar. Em muitos países, o objetivo das farmácias magistrais é o de complementar ao da indústria farmacêutica, pois as farmácias

somente manipulam medicamentos quando não existe formulação industrializada e em concentrações ou formas farmacêuticas adequadas aos pacientes.

As farmácias magistrais oferecem grande diversificação de produtos em função do atendimento das necessidades específicas de seus clientes. O grande desafio é a obtenção de medicamentos e produtos de qualidade, com garantia de eficácia terapêutica e de segurança ao paciente (SANTOS, 2011).

Para avaliar a qualidade das cápsulas magistrais de Cloridrato de Ranitidina 150 mg, foram efetuados testes experimentais de peso médio, desintegração, dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo com o uso de equipamentos específicos para cada teste.

Peso Médio

Para realização deste teste, foi necessário determinar o peso médio de 10 cápsulas de Cloridrato de ranitidina 150 mg/cápsula para serem analisados, seguindo as especificações exigidas da Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

Os resultados obtidos de cada amostra com a análise de peso médio, bem como desvio padrão e o desvio padrão relativo, estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Valores de Peso médio, Desvio padrão e Desvio padrão relativo.

Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Peso Médio: 209,89 mg	Peso Médio: 272,68 mg	Peso Médio: 250,64 mg
Desvio Padrão: 2,9916	Desvio Padrão: 8,7041	Desvio Padrão: 3,8137
DPR: 1,42%	DPR: 3,19%	DPR: 1,52%

Segundo a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, este teste é aplicado em formas farmacêuticas com apresentação de dose unitária, como é o caso das cápsulas magistrais, a fim de verificar se os fármacos em estudo possuem uniformidade em seu peso, sendo necessário determinar o peso médio de cada formulação. Existem critérios a serem atendidos para que este lote de medicamento seja rejeitado ou não, cápsulas que apresentarem peso menor que 300 mg, o limite de variação aceitável deverá ser de $\pm 10\%$, não podendo aceitar mais de duas unidades fora das variações permitidas, e para ambos os casos, nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens específicas.

As cápsulas analisadas cumprem a exigência quanto a variação de peso por apresentarem valores dentro dos limites de desvios de peso pré-estabelecidos. Através destes resultados apresentados observa-se que as amostras analisadas estão aprovadas neste teste físico, pois apresentam valores satisfatórios e recomendados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

Pinheiro (2008) analisou a variação de peso em diversas cápsulas. O pesquisador observou que a maioria das unidades apresentou valores de Desvio Padrão Relativo inferior ou igual a 2,5% e, ainda, que quanto mais treinado era o manipulador, mais baixos eram os valores de DPR. Foi verificado, ainda, que nas preparações de cápsulas contendo sinvastatina, houve predominância de valores elevados de DPR, fato que pode ser justificado pela dificuldade de escoamento que a mistura de pós desse fármaco apresenta, o que dificulta seu encapsulamento.

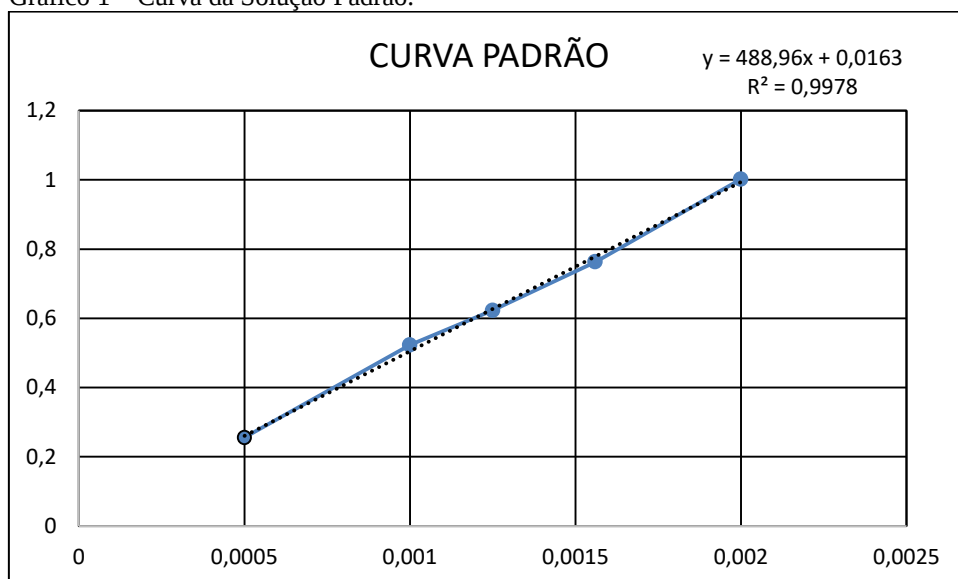
Perfil de Dissolução

No teste de dissolução foi realizado o preparo do padrão em cinco diferentes concentrações, a leitura do mesmo ocorreu por meio de espectrofotômetro de absorção ultravioleta, em um comprimento de onda de 314 nm. As concentrações e as absorbâncias estão descritas na tabela 2, e a curva padrão é demonstrada na figura 1.

Tabela 2 – Concentração e Absorbâncias do Padrão.

Concentração (%)	Absorbância (nm)
0,00050	0,256
0,00100	0,523
0,00125	0,623
0,00156	0,763
0,00200	1,002

Gráfico 1 – Curva da Solução Padrão.



Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), no teste de dissolução, não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de ranitidina se dissolvem em 45 minutos.

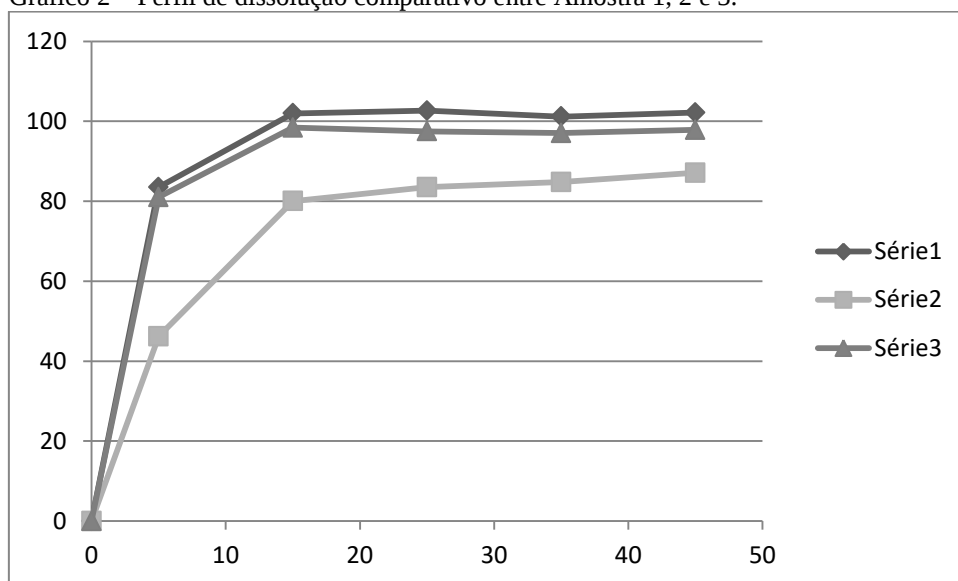
Para o teste de perfil de dissolução foi realizada a média de porcentagem de liberação do medicamento em cada tempo específico de acordo com a tabela 3.

Tabela 3 – Liberação do fármaco por tempo coletado.

Amostras	5 minutos	15 minutos	25 minutos	35 minutos	45 minutos
Amostra 1	83,52%	101,97%	102,63%	101,15%	102,18%
Amostra 2	46,18%	80,01%	83,52%	84,79%	87,12%
Amostra 3	81,03%	98,41%	97,47%	97,06%	97,84%

Ao obter as leituras de absorbância e posteriormente porcentagens de fármaco liberado nos tempos pré-estabelecidos, foi possível construir uma curva de liberação do fármaco de cada formulação farmacêutica que está sendo estudada. Esta curva será expressa pela liberação do fármaco em função do seu tempo de coleta demonstrada na figura 2.

Gráfico 2 – Perfil de dissolução comparativo entre Amostra 1, 2 e 3.



Conforme comparação do perfil de liberação do fármaco presente nas três amostras, percebeu-se que o perfil de liberação do fármaco das amostras 1 e 3 é maior que da amostra 2 pois liberou o fármaco em um tempo melhor ao se comparar, consequentemente isso estará intimamente relacionado à biodisponibilidade do fármaco in vivo.

De acordo com Ansel (2007), um aspecto a ser questionado é o tamanho das partículas do fármaco, pois ao haver uma redução do tamanho destas partículas, haverá uma maior da parte sólida em contato com o meio de dissolução, o que resultará em uma velocidade de dissolução maior.

Teste de Doseamento

O valor do teor exigido pela monografia do Cloridrato de Ranitidina compreende de 90% a 110% da quantidade declarada do fármaco. Após ter realizado a leitura das amostras no espectrofotômetro, foi possível detectar o valor do teor de cada forma farmacêutica testada com base no peso médio de cada forma farmacêutica em análise e os valores estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 - Valor de teor encontrado nas amostras.

Amostras	Teor
Amostra 1	99,00%
Amostra 2	90,42%
Amostra 3	99,16%

Foi possível quantificar o teor das cápsulas contendo Cloridrato de ranitidina 150 mg. Observou-se que os doseamentos das três amostras estão dentro dos limites aceitáveis pela monografia do produto descrita pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Desintegração

Para que o princípio ativo seja absorvido no trato gastrointestinal é necessário que ele fique totalmente disponível, o comprimido deve desintegrar-se e disponibilizar o fármaco nos líquidos corporais para que este seja submetido à dissolução. O teste de desintegração determina se um comprimido ou cápsula se desintegra dentro de um limite de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa. É definida, para os fins deste teste, como o estado no qual nenhum resíduo do comprimido ou cápsula (salvo fragmento de revestimento) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Observou que as cápsulas das três amostras cumpriram o teste, pois após 2 minutos já estavam todas desintegradas restando, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

Uniformidade de Conteúdo

Garantir a dose unitária dos fármacos é relevante na qualidade dos produtos farmacêuticos, uma vez que a dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e de ineficácia terapêutica. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de princípio ativo presente nas unidades da forma farmacêutica a serem administradas no organismo (TAVARES, 2011).

O método de uniformidade de conteúdo para preparações em doses unitárias é baseado no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias que determina se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados. Os resultados devem ser expressos individualmente, em porcentagem da quantidade declarada (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

De acordo com o método, analisou-se 10 unidades conforme indicado na monografia para o doseamento, porém as amostras não cumpriram o teste, pois as mesmas ultrapassaram o valor de aceitação de L1 de 15,0. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), se o valor de

aceitação for maior que L1, deve-se testar mais 20 unidades e calcular novamente o valor de aceitação. No entanto, não foi possível prosseguir com o teste, devido não ter amostra suficiente para tal.

Tabela 5 - Média do teor de ranitidina expressa em porcentagem, desvio padrão (s) e cálculo do valor de aceitação (VA) de 10 unidades de cápsulas manipuladas em Cascavel, PR, Brasil.

Amostras	Media (%)	S	VA
Amostra 1	117,4324	2,99	54,81
Amostra 2	108,8740	4,38	42,81
Amostra 3	118,6322	3,81	74,41

Mesmo que as cápsulas tenham um peso uniforme, isso não garante que elas tenham a mesma dose, pois o processo de mistura pode não ser homogêneo. Na manipulação de cápsulas, a obtenção de uma mistura de pós bem definida e homogênea, a fim de garantir a dose adequada por unidade posológica é considerada uma etapa crítica nas farmácias magistrais. A falta de uniformidade na distribuição dos fármacos pode resultar em unidades com sub-dose ou doses excessivas, contribuindo para ineficácia terapêutica ou efeitos adversos, respectivamente (SANTANA, 2014).

CONCLUSÃO

Ao avaliar a qualidade físico-química de cápsulas magistrais de ranitidina 150 mg, realizando testes de controle de qualidade, como a determinação de peso médio, foi verificado que todas as amostras seguem as recomendações preconizadas pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição. Ao analisar o doseamento, observou-se que todas as amostras foram aprovadas. Ao realizar o estudo de perfil de dissolução foi possível verificar a diferença de liberação dos fármacos presentes nas cápsulas, uma vez que, a liberação do fármaco das amostras 1 e 3 foi mais rápida quando comparada com a amostra 2. Portanto, nota-se a importância e a necessidade da realização de um controle de qualidade rigoroso nas cápsulas bem como em todas as formas farmacêuticas existentes, produzidas não somente em farmácias magistrais, mas também nas grandes indústrias. Para que dessa forma os medicamentos sejam seguros, eficazes e de qualidade para a população.

REFERÊNCIAS

- ANSEL, Howard C. ALLEN JR, Lloyd V. POPOVICH, Howard C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5º ed., v. 1, Brasília, 2010.
- ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5º ed., v.2, Brasília, 2010.
- BARREIRO, E.J; FRAGA, C.A.M. A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (Pronfar). Quím. Nova 28 (suplemento): S56-S63, 2005.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 31 de 11 de agosto de 2010.
- CARVALHO, M.M.C.M. Úlcera péptica: etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa. Porto, Portugal, p.64, 2013.
- GOODMAN; GILMAN. As Bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2006.
- KATZUNG, Bertram G. Farmacologia: básica & clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- NUNES, A.M; PINTO, M.C, COSTA, D.M, GONÇALVES, J.R.S, PRADO, M.S.A. Estudo da degradação do cloridrato de ranitidina em xaropes manipulados na farmacotécnica do hospital universitário materno infantil. Reunião anual da SBPC, 57, Fortaleza, Brasil, 2005.
- PEIXOTO, M.M; FREITAS, S. A.J; SANTOS, C.A.A; CAETITTE, E.J. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. Infarma, 40 (13-14): 69-73, 2005.
- PINHEIRO GM. Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral – preparação de cápsulas gelatinosas duras. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2008.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. Farmacologia. 6ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- RANG, H.P; DALE, M.M; RITTER, J.M; MOORE, P. Farmacologia. 7ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

ROSENBERG, G. A ISSO 9001 na indústria farmacêutica. Uma abordagem das boas práticas de fabricação. Rio de Janeiro: E-papers editoriais, 2000.

ROZENFELD, S. Avaliação do uso dos medicamentos como estratégia para a reorientação da política de insumos em saúde. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 5, n. 4, Dec. 1989.

RUMEL D, Nishioka SA, Santos A.A.M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. Revista Saúde Publica. 2006; 40(5):921-7.

SANTOS, C.S.F. Medicamentos manipulados pediátricos: Desenvolvimento de formulações de ranitidina e clindamicina. [Tese]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2011.

SANTANA DPD, Guimarães SDS, Sousa GD, Melo EKSD, Albuquerque MMD, Leal LB. Avaliação dos processos de mistura de pós em farmácias magistrais utilizando planejamento fatorial: caso clonidina. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2014; 35(1):75-79.

TAVARES R.C, COUTO A.G. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 2011; 32 (1): 263-268.