



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário FAG

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE SOLUÇÕES ORAIS DE
PARACETAMOL COMERCIALIZADAS NO MUNICÍPIO DE
CASCAVEL - PR**

Cascavel

2018

JURANDIR CASTANHA RAMOS

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE SOLUÇÕES ORAIS DE
PARACETAMOL COMERCIALIZADAS NO MUNICÍPIO DE
CASCAVEL - PR**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro Universitário da
Fundação Assis Gurgacz, FAG, Curso
de Farmácia.

Prof. Orientador: Giovane Douglas
Zanin

Cascavel

2018

JURANDIR CASTANHA RAMOS

TITULO DO TRABALHO

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

BANCA EXAMINADORA

Prof. Giovane Douglas Zanin
Mestre

Nome do Professor Avaliador
Titulação do Professor Avaliador

Nome do 2º Professor Avaliador
Titulação do Professor Avaliador

Cascavel, 30 de Novembro de 2018.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, por estar sempre ao meu lado, abençoando e dirigindo meus passos.

Dedico a minha esposa e filho por fazerem parte da minha vida com todo amor carinho, me ajudando em todas as necessidades para conclusão de mais esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me abençoar e permitir viver para que eu pudesse vencer mais essa etapa.

Aos meus familiares, pois eles tornaram possível esse sonho. Agradeço pela confiança dispensada nesses cinco anos de estudo e pelo apoio diário.

Agradeço ao meu irmão de fé Vladimir Rodrigues da Silva pelo companheirismo nesses cinco anos.

Agradeço a meu orientador professor Giovane pela paciência, apoio e incentivo para que esse trabalho fosse concluído da melhor maneira.

A todos os professores que estiveram presentes nessa jornada, por toda a dedicação e esforço dispensados.

Aos técnicos dos laboratórios Priscila e Gabriela, que contribuíram na realização das análises.

Sumario

1 - REVISÃO DA LITERATURA	7
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
2 - ARTIGO	37
NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA	

REVISÃO DE LITERATURA

HISTORICO DO PARACETAMOL

A utilização de analgésicos para alívio das dores remonta aos primórdios da história escrita (cerca de 3.000 a.C.) e para esta finalidade recorria-se ao uso de plantas. Posteriormente, o rápido avanço dos conhecimentos fitoquímicos levou à descoberta e ao desenvolvimento dos analgésicos sintéticos (LOURENÇÃO, 2009).

Um célebre exemplo foi à síntese do ácido salicílico, em 1860, e dos compostos do grupo da pirazolona, caracterizada pela antipirina, em 1883. A fenacetina foi sintetizada em 1886 a partir do alcatrão e em 1890, tem-se a síntese do paracetamol (acetaminofeno) a partir da fenacetina (HANS, 1983; SANTOS, ARAGÃO, FURLAN, 2009).

Portanto o paracetamol, também denominado acetaminofeno ou *N*-acetil-*p*-aminofenol, foi introduzido na terapêutica por uma descoberta acidental do processo de metabolização da fenacetina, ao mesmo tempo em que os salicilatos eram descobertos visto que, estes são metabólitos que apresentam menos efeitos adversos do que ambos os precursores (CRAIG & STITZEL, 2008; KOROLKOVAS & BURCKHALTER, 1988; SILVA, 2010).

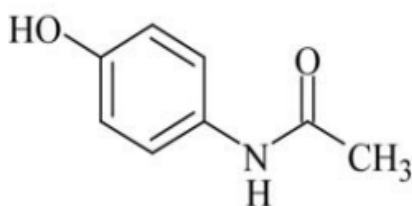
Para Sebben et al. (2010) os efeitos farmacológicos têm variações, considerando que a atividade antipirética é alta, a atividade analgésica é moderada e ação anti-inflamatória é baixa. De venda livre e isento de prescrição médica para sua aquisição, é comercializado em diversas formas farmacêuticas (cápsulas, drágeas, comprimidos, pós, pastilhas, xarope, gotas e solução) de forma isolada ou em associação com outros princípios ativos.

Desde 1977 está na lista de medicamentos essenciais, sendo bastante utilizado ainda atualmente no manejo de febres e dores com intensidade de leve a moderada quando não existe necessidade de efeito anti-inflamatório. O seu perfil de elevada segurança, tolerância e escassa interação com outros fármacos torna-o uma excelente farmacoterapia para diversos grupos, principalmente crianças e gestantes (BRUM et al., 2012; SILVA, 2010).

Entretanto, elevada segurança não deve ser confundida com ausência de efeitos colaterais e, infelizmente, a facilidade de acesso ao medicamento e a ausência de educação sanitária levam a população a utilizar o paracetamol de maneira irracional, sem qualquer preocupação com efeitos nocivos, o que tem resultado em um aumento do número de intoxicações por esse medicamento, principalmente em crianças (SEBBEN et al., 2010).

CARACTERÍSTICAS DO PARACETAMOL

O Paracetamol é caracterizado como um pó cristalino, branco, inodoro e de sabor amargo, possui ponto de fusão entre 169 a 170,5°C. A fórmula química do paracetamol, cuja estrutura molecular está representada na Figura 1, é $C_8H_9NO_2$ e a massa molecular é 151,16g/mol. É ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel no álcool, muito pouco solúvel no cloreto de metileno e éter e praticamente insolúvel em pentano e benzeno (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; SILVA, 2011; PERONE, 2011).



(Fonte: Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, Vol. II, p. 1189)

Figura 1: Fórmula estrutural do Paracetamol

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição preconiza que a solução oral de paracetamol deve ter um teor de princípio ativo de no mínimo 90% e de no máximo 110% da quantidade declarada no rótulo. Deve estar armazenado em embalagem que proteja da ação da luz, garantindo a estabilidade e qualidade da forma farmacêutica durante o armazenamento.

As características organolépticas da solução oral de paracetamol podem ser resumidas em que é um líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro, inodoro e com sabor caracteristicamente amargo. Necessário considerar que muitas vezes as indústrias que produzem essa forma farmacêutica agregam algum flavorizante para minimizar o amargor. Contudo, conforme evidenciado por pesquisa realizada em São Caetano do Sul, essas características organolépticas precisam manter-se com o mínimo de alteração possível durante todo o seu período de validade (incluindo o pH da solução) e a embalagem desempenha um papel fundamental para essa garantia (SANTOS, ARAGÃO, FURLAN, 2009).

INDICAÇÕES DO PARACETAMOL

O Paracetamol é um fármaco muito versátil amplamente utilizado no tratamento de febre e dor, apresenta ação antipirética e analgésica. Por apresentar um ótimo perfil de segurança consegue ser administrado em crianças, mulheres grávidas e idosos (FERREIRA, 2010; PERONE, 2013; OLIVEIRA, 2008).

O paracetamol é um dos analgésicos-antipiréticos mais usados atualmente e um componente de muitas preparações patenteadas de venda livre. Constitui numa ótima alternativa na terapêutica já que pode ser utilizada em pacientes que possuem contraindicações ao uso de salicilatos e outros anti-inflamatórios não esteroidais. Além disso, não apresenta os efeitos gastrintestinais (RANG et al., 2007).

É o fármaco de segunda escolha para pacientes com úlceras ou alérgicos a medicamentos com salicilatos (envolvidos no desenvolvimento da preocupante Síndrome de Reye em crianças), sendo o analgésico mais utilizado no mundo, principalmente em crianças. (VIEIRA, 2006; SEBBEN et al. 2010).

Durante o período gestacional, não induz a teratogenia e não influencia o crescimento fetal, assim como também não afeta durante o período da amamentação, o que o torna uma escolha segura para utilização de gestantes e lactentes (SANTOS, ARAGÃO, FURLAN, 2009).

O paracetamol gotas apresenta como características farmacológicas, ser um analgésico e antitérmico clinicamente comprovado, que promove analgesia por elevação do limiar da dor e efeito antipirético por atuar no centro hipotalâmico que regula a temperatura no Sistema Nervoso Central (SNC) (ANVISA, 2011).

ASPECTOS FARMACODINÂMICOS

O Paracetamol é um fármaco com reconhecida ação analgésica e antipirética, porém não possui efeitos sobre a agregação plaquetária ou ação anti-inflamatória, atribuído ao fato de ser um fraco inibidor de prostaglandinas e da enzima ciclooxigenase (COX) em presença de altas concentrações de peróxidos, encontrados nos sítios da inflamação, uma vez que a região afetada, geralmente contém concentrações elevadas de peróxidos, gerados pelos leucócitos (SANTOS, ARAGÃO, FURLAN, 2009; RANG, *et al.*, 2004; FUCHS, WANNMACHER & FERREIRA, 2006).

Seu mecanismo de ação consiste em inibir a enzima responsável pela síntese de prostaglandina no cérebro, explicando assim a capacidade do fármaco de reduzir a febre e induzir a analgesia (SANTOS, ARAGÃO, FURLAN, 2009).

A dosagem oral convencional do paracetamol varia de 325 mg a 1000 mg e não seu uso não deve ultrapassar 4000 mg/dia. Uma única dose de 10 a 15 g podem levar a insuficiência hepática e até mesmo à necessidade de transplante hepático.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

A administração por via oral é a predominante (apesar do recente desenvolvimento de novas formas farmacêuticas contendo paracetamol para uso endovenoso), apresentando boa absorção. A absorção está relacionada à taxa de esvaziamento gástrico, sendo que as concentrações sanguíneas máximas habitualmente são alcançadas no período entre 30 e 60 minutos, sendo que em

crianças os níveis máximos são obtidos após 30 minutos (GOODMAN et al., 2003; KATZUNG, 2003; SEBBEN et al., 2010).

As preparações líquidas garantem um pico plasmático mais rápido, em torno de 30 minutos após a administração. Esse fator associado à facilidade na administração, tornam as preparações líquidas de paracetamol (como as soluções por gotejamento) preferidas pela população, que percebem o efeito pretendido ser alcançado mais rapidamente em comparação às formulações sólidas (cápsulas e comprimidos), o que é possível por ter uma biodisponibilidade maior, pois o princípio ativo está dissolvido no solvente, o que garante uma absorção pelo trato gastrointestinal mais rápida, além de garantirem uma maior homogeneidade da dose terapêutica (SANTOS, ARAGÃO, FURLAN, 2009).

De acordo com Sebben et al. (2010), os casos de sobredose são em sua maior parte absorvidos em 2 horas, mas o pico plasmático não é alcançado antes de 4 horas. A biodisponibilidade é de 60 a 95%, o que é considerado alto, com volume de distribuição de 0,8 a 1 L/kg. A ligação com proteínas plasmáticas é de 10 a 30%, chegando a 50% no caso de sobredose.

Atravessa a barreira placentária e hematoencefálica, porém, não causa complicações a nível fetal. Também chega a ser encontrado no leite materno, em concentrações inferiores a 2% da dose materna, o que demonstra sua segurança no uso por gestantes e lactentes (SEBBEN et al., 2010).

A principal via de biotransformação (mais de 90% da quantidade absorvida) é a hepática, que ocorre por meio de três mecanismos metabólicos: conjugação com ácido glicurônico (40% a 67%), sulfatação (20% a 46%, principalmente em crianças) e oxidação (5% a 15%). Enquanto conjugação e sulfatação são processos saturáveis e que produzem metabólitos atóxicos que são eliminados pela urina, a via oxidativa produz um metabólito reativo altamente tóxico que, em condições terapêuticas, se une a glutatona, formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico. Em sobredosagem,

após saturação das vias metabólicas principais, maior quantidade de paracetamol sofre oxidação, gerando maior quantidade de metabólito tóxico (n-acetil-p-benzoquinonimina [NAPBQI]), excedendo a capacidade de desintoxicação da glutathione. O tempo de meia-vida é de 1 a 3 horas e em sobredose pode chegar a 12 horas. Doses de 150 e 200 mg/kg, respectivamente, em adultos e crianças são passíveis de causar danos hepáticos (...). Quando as reservas de glutathione chegam a menos de 30%, o NAPBQI livre exerce sua ação tóxica sobre os hepatócitos, ligando-se covalentemente a proteínas intracelulares, podendo levar à morte celular. Além desse mecanismo oxidativo, outras vias fisiopatológicas complementares têm sido propostas experimentalmente, como formação de radicais livres, perturbação da homeostase do cálcio, inibição da cadeia respiratória mitocondrial etc.(...).

(SEBBEN et al., 2010, p. 144).

Seguindo a dose oral habitual, aproximadamente 25% do paracetamol sofre efeito metabólico de primeira passagem pela via hepática (BERTOLINI, 2006).

REAÇÕES ADVERSAS

Em doses terapêuticas, os efeitos adversos são poucos e incomuns, podendo ocorrer algumas vezes reações cutâneas alérgicas e induzir a menos ulcerações e sangramento digestivos, por isso de ser o fármaco preferencialmente escolhido pelos médicos, apesar de seu uso decorrer mais de automedicações do que de prescrições médicas (FUCHS, WANNMACHER & FERREIRA, 2006; RANG, *et al.*, 2004),

No entanto é possível a ingestão de paracetamol em doses tóxicas (duas a três vezes a dose terapêutica máxima) provocando náuseas e vômitos, seguido de 24-48 horas lesão hepática grave e potencialmente fatal, além de toxicidade renal e lesão do miocárdio (CRAIG & STITZEL, 2008; RANG, *et al.*, 2004)

TOXICIDADE

As reações adversas a medicamentos são um relevante problema de saúde pública, acarretando em elevação das taxas de internamentos hospitalares e mortalidade em diversas populações. Nos Estados Unidos, mais de 50% dos casos de insuficiência hepática aguda estão relacionados a medicamentos e no mínimo 15% de todos os indivíduos que receberam transplantes de órgãos necessitaram do procedimento por complicações relacionadas a medicamentos (FERREIRA *et al*, 2013; VIEIRA, FRANÇA, 2015).

Sendo um medicamento de fácil acesso pela população, muito indicado para faixa etária pediátrica e gestantes, há um certo desconhecimento dos importantes efeitos nocivos que seu uso indiscriminado e irracional pode ocasionar o que, conseqüentemente, leva ao aumento significativo do número de intoxicações por esse fármaco (LOPES, MATHEUS, 2012).

A toxicidade induzida pelo paracetamol é uma consequência muito comum da overdose e pode levar à insuficiência hepática aguda (ALF). Outro estudo nos Estados Unidos mostrou dentre os 662 pacientes de cuidados terciários, 48% apresentaram hepatotoxicidade grave por paracetamol e não tinham intenção de envenenarem-se, tomaram o medicamento para fins terapêuticos; estes pacientes tendem a ser mais velhos comparados aos pacientes intencionais (tentativa de suicídio) (...). Dados históricos sugerem que a toxicidade geralmente ocorre apenas acima de 150mg/kg. A metabolização do paracetamol pode produzir intermediários altamente reativos nas células hepáticas, neste processo, a maior parte sofre conjugação com o sulfato e ácido glicurônico e uma pequena percentagem através do citocromo P-450, este último caminho criará um composto eletrofílico reativo, chamado NAPQI, ou N-acetil-p-benzoquinoneimina.

(VIEIRA, FRANÇA, 2015, pgs. 4-5).

Quanto às manifestações clínicas, há autores que defendem que uma intoxicação por paracetamol pode ser dividida em 4 fases. A primeira fase é caracterizada por náuseas, vômitos, mal-estar e ainda sudorese intensa. Já a segunda fase é marcada por dor no primeiro quadrante direito, hepatomegalia, oligúria e uma aumento das enzimas hepáticas. A terceira fase caracteriza-se não só

pelo reaparecimento das perturbações gastrointestinais e mal estar, mas também pelos primeiros sinais de falência hepática, como a icterícia, hipoglicemia, coagulopatia e ainda encefalopatia. Por último, a fase final determina se o organismo recupera ou se há progressão até à morte por falência hepática (WARD *et al.*, 2001).

Quando precocemente diagnosticada a intoxicação por paracetamol realiza-se o tratamento sintomático seguido de administração de *N*-acetilcisteína por via oral ou intravenosa, que atua como antídoto, prevenindo o dano no fígado ou diminuindo este, pois esta libera o aminoácido cisteína, aumentando a síntese da glutathione e inativando diretamente a NAPQI, neutralizando os derivados oxidados reativos (SILVA, 2010; TEIXEIRA; COUTO & BARROS, 2005/2006; CRAIG & STITZEL, 2008).

Também pode-se utilizar a metionina por via oral como antídoto, ambos restauram a capacidade do fígado em produzir glutathione para combinação com a benzoquinoneimina. O antídoto pode ser aplicado até 24 horas após a overdose, com total recuperação do fígado (TEIXEIRA; COUTO & BARROS, 2005/2006)

A dose máxima diária recomendada para adultos é de 4g/ dia, e em crianças na dose de 10 a 15 mg por kg de peso por dose por via oral de 4 em 4, ou 6 em 6 horas. No entanto a dose tóxica para adultos é de 6 a 7,5g, porém existe descrição de dano hepático após consumo diário de 5g, para crianças é de 140mg/kg ao dia e para alcoolistas de 5 a 6g/dia, já podem induzir toxicidade crônica e a DL₅₀ situa-se em torno de 15g.

INTERVENÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO

O papel farmacológico de um medicamento não está restrito à sua acessibilidade, à sua disponibilidade ou à facilidade da sua utilização. Esses fatores

podem mais ser um risco à saúde do que um benefício para o usuário deste medicamento se ele não está acompanhado de informações adequadas, com linguagem apropriada e acessível ao usuário, através de uma intervenção decisiva na sua utilização, buscando minimizar os riscos previsíveis. Assim, pode-se afirmar que um medicamento é a soma do produto farmacêutico com a informação sobre o mesmo (BOLZAN, 2008).

O profissional farmacêutico assume perante a sociedade uma corresponsabilidade ética pelo bem-estar do paciente, privilegiando a saúde e trabalhando para que a qualidade de vida não seja comprometida por um problema evitável, decorrente de uma terapia farmacológica. Com isso, durante o seu exercício profissional faz-se necessário atentar ao uso racional, de forma que os pacientes recebam os medicamentos para a indicação apropriada nas doses, nas vias de administração e no tempo de tratamento adequado; orientando as possíveis reações adversas e contraindicações (VIEIRA, FRANÇA, 2015).

Para Vieira & França (2015, p. 8), “o farmacêutico é o último profissional da saúde que tem contato direto com o paciente depois da decisão médica. Desta forma, dentro do sistema de saúde, representa umas das últimas oportunidades de identificar, corrigir ou reduzir possíveis erros associados à terapêutica”. Dessa forma, não é surpreendente notar as diversas produções científicas que demonstraram diminuição significativa do número de erros de medicações, ressaltando que a intervenção farmacêutica impacta positivamente na redução do número de reações adversas, aumenta a qualidade da assistência à saúde e diminui os custos hospitalares (VIEIRA, FRANÇA, 2015).

Assim, compreende-se que o serviço prestado pelo profissional farmacêutico deve ser o de complementar o serviço médico na assistência à saúde do usuário,

por meio da promoção do uso seguro e racional de medicamentos, orientando preventivamente quanto às práticas inadequadas que aumentam o risco de efeitos adversos e tóxicos dos medicamentos. O acesso facilitado ao paracetamol associado à cultura de que é um medicamento extremamente seguro (o que erroneamente é interpretado como medicamento sem efeitos adversos), alerta para a necessidade de orientação adequada aos usuários sobre as doses máximas, os riscos quando isso não é respeitado e o cuidado extra que devem ter com medicamentos associados que contenham o paracetamol, pois também podem levar à sobredosagem, mesmo quando possuem concentrações do fármaco inferiores à 500 mg (WANMMACHER, 2005).

FORMAS FARMACÊUTICAS DE PARACETAMOL

No mercado nacional, o paracetamol encontra-se sob várias apresentações tais como, soluções, elixires, comprimidos, cápsulas e supositórios. Apesar de ser estável em soluções a maior parte das formas farmacêuticas contendo paracetamol no Brasil é de comprimidos (CORREA,1991).

SOLUÇÕES

As soluções podem ser definidas como uma preparação líquida de dois ou mais componentes (sólidos) que formam uma única fase, que é homogênea, dissolvido em um solvente ou uma mistura destes. As soluções são classificadas de acordo com os estados físicos de agregação do soluto e do solvente, podendo ser classificadas de acordo com o uso específico, como: soluções orais, auriculares, oftálmicas ou tópicas, no entanto, todas as soluções de interesse farmacêutico

possuem solventes líquidos e solutos predominantemente sólidos (AULTON, 2005; ANSEL, POPOVICH & ALLEN, 2000).

Uma solução deve manter sua limpidez, cor, odor, sabor e viscosidade constante durante o período de estocagem (AULTON, 2005). Na preparação de uma solução deve-se observar as características de solubilidade e estabilidade, utilizando-se de flavorizantes, edulcorantes ou corantes para torná-la mais atraente e palatável, como também se requer o uso de estabilizantes e conservantes (ANSEL, POPOVICH & ALLEN, 2000).

Soluções Orais

Dentre as formas farmacêuticas mais utilizadas para a terapia analgésico-antitérmica, podem-se destacar as soluções para administração em gotas, devido à sua facilidade de administração. Essa forma farmacêutica apresenta ainda a vantagem de ter uma biodisponibilidade maior que as formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e comprimidos, pois o componente ativo está dissolvido no solvente e, conseqüentemente, será absorvido pelo trato gastrointestinal de maneira mais rápida. As soluções orais também garantem uma maior homogeneidade da dose terapêutica (FERREIRA & SOUZA, 2007; CORRÊA, BUENO & HANAI, 1989; CORRÊA & BUENO, 1993).

Atualmente, o mercado farmacêutico em muitos países, inclusive no Brasil, é composto por três tipos de medicamentos: os medicamentos de referência ou inovadores, os medicamentos genéricos e os medicamentos similares (MOLINARI, MOREIRA & CONTERNO, 2005; FERRIÑO, SÁNCHEZ & TOTOTZINTLE, 2004).

O medicamento de referência é aquele produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente. Esse medicamento de referência ou inovador apresenta, em sua composição, ao menos um fármaco que tenha sido objeto de patente, mesmo que esta já esteja extinta, e normalmente adota nome comercial para ser comercializado (MOLINARI, MOREIRA & CONTERNO, 2005; BRASIL, 2007).

Com o objetivo de ampliar o acesso da população aos medicamentos com qualidade, eficácia e segurança comprovados cientificamente, e por preços mais acessíveis, foram criados os medicamentos genéricos (PITA, PRATES & FERRAZ, 2004).

Os medicamentos genéricos são aqueles que contêm o mesmo princípio ativo, a mesma dose, a mesma forma farmacêutica, a mesma indicação e a mesma via de administração que um medicamento de referência. Os medicamentos genéricos são designados conforme a denominação comum brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela denominação comum internacional (DCI), e só serão comercializados após expiração ou renúncia da proteção patentária. Entretanto, antes de ser comercializados, os medicamentos genéricos passam por testes de equivalência farmacêutica (*in vitro*) e de bioequivalência (*in vivo*), a fim de garantir a eficácia, a qualidade, a segurança e o mesmo valor terapêutico que um medicamento de referência possui. Isso permite ao medicamento genérico ser intercambiável com o medicamento de referência, desde que o prescritor esteja ciente da troca (MOLINARI, MOREIRA & CONTERNO, 2005; BRASIL, 2007; RUMEL, NISHIOKA & SANTOS, 2006; MONTEIRO *et al.*, 2005).

Outra categoria de medicamentos existentes no mercado farmacêutico brasileiro é a dos medicamentos similares, que surgiram no país após 1971, quando o País decidiu não reconhecer as patentes de medicamentos. Os medicamentos similares são aqueles que possuem o mesmo ou os mesmos princípios ativos, a mesma concentração, a mesma forma farmacêutica, a mesma via de administração, mesma posologia e indicação terapêutica, podendo diferir somente em características como tamanho, forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos (MOLINARI, MOREIRA & CONTERNO, 2005; BRASIL, 2007).

CONTROLE DE QUALIDADE

Desde a antiguidade o homem se preocupa com a qualidade de seus produtos. A qualidade pode ser definida como um conjunto de atributos que se deseja para um determinado produto. Com o passar dos anos, esta evoluiu ao ponto que, hoje se podem prevenir os defeitos desde a etapa do projeto até o produto acabado. Isto permite garantia de maior qualidade dos produtos (GIL; QUINTINO, 2010).

O controle de qualidade é essencial durante todas as fases de processamento, englobando diversos métodos que favorecem a manutenção de um resultado ideal (JUNG, 2008).

Quanto ao controle de qualidade dos medicamentos deve-se ser muito mais criterioso quanto aos resultados, visto que envolve questões éticas e legais, estando diretamente ligada a saúde pública (GIL; GONÇALVES; FIGUEIREDO, 2010). Sendo assim, o controle de qualidade de medicamentos possui a finalidade de

garantir a pureza, eficácia e segurança àqueles que fazem uso dos fármacos (BRASIL, 2009).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão federal que fiscaliza a aplicação do controle de qualidade nas indústrias brasileiras. Especificamente em laboratórios de análises físico-químicas, são seguidas regulamentações advindas da Farmacopeia Brasileira, a qual é considerada o código oficial farmacêutico do país (LIMA, 2012).

Teste de gotejamento

O teste de gotejamento se destina a determinar a relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota em formas farmacêuticas líquidas acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador integrado. Para realizar o teste é necessário conhecer o número declarado de gotas por mililitro, ou a quantidade declarada de fármaco em massa por gota (BRASIL, 2010).

Como o tamanho da gota está diretamente relacionado à conformação interna do bico do frasco gotejador, objetiva-se avaliar se há diferença entre as diferentes marcas de paracetamol solução oral, já que não existe padronização dos frascos gotejadores, também o ângulo no qual a solução oral é administrada constitui uma das variáveis que atua modificando o volume da gota (ROIZENBLATT, *et al.*, 2001; ESTÁCIA & TOGNON, 2008).

Determinação do Volume

O teste de determinação de volume é requerido para produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas e produtos líquidos em recipientes para dose única.

O teste se aplica tanto a preparações líquidas quanto a preparações líquidas obtidas a partir de pós para reconstituição (BRASIL, 2010).

Determinação do pH

Análise de medida da acidez ou alcalinidade de uma solução. O pH é uma característica das substâncias em solução, determinado pela concentração de íons de Hidrogênio (H^+) (BRASIL, 2010).

Doseamento

O doseamento representa uma etapa fundamental do processo de controle de qualidade de medicamentos, e consiste de um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas, apresentando o teor de princípio ativo dentro do limite estabelecido na respectiva monografia (MAIA, 2009).

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem, forma farmacêutica, e vias de administração, sendo idênticos em relação à potência ou concentração, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro*, entretanto, podem diferir em características como forma, mecanismos de liberação, embalagem,

excipientes, prazo de validade e, dentro de certos limites, rotulagem (STORPIRTIS, et al., 2004; BRUM et al., 2012; BRASIL, 2010).

Segundo a lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, a bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo composição idêntica tanto qualitativa quanto quantitativa de princípio ativo, possuindo também biodisponibilidade comparável, quando estudados sob um desenho experimental idêntico (GASPAROTTO, 2005).

Para avaliar a equivalência farmacêutica de um medicamento teste em relação ao medicamento de referência, é preciso verificar parâmetros de qualidade desse medicamento, por meio de ensaios físico-químicos (LINSBINSKI, MUSIS & MACHADO, 2008).

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos, entre o candidato a genérico ou similar e seu respectivo medicamento de referência, realizado por centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR) devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS – ANVISA) (STORPIRTIS et al., 2004).

Os estudos de Equivalência Farmacêutica destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio de análises comparativas entre o medicamento teste e o medicamento de referência e devem ser necessariamente, realizados por laboratórios autorizados pela ANVISA. Além disso, os estudos devem ser realizados em amostras dentro do prazo de validade, utilizando-se substâncias químicas de referência da Farmacopeia Brasileira ou outro compêndio oficial (BRASIL, 2010).

Os testes para a equivalência Farmacêutica devem ser realizados, simultaneamente, no medicamento candidato a genérico, ou medicamento similar, e no respectivo medicamento referência, e se baseiam na comparação dos resultados obtidos com ambos (BRASIL, 2010).

É importante ressaltar que o medicamento em teste não deve ser desenvolvido e formulado para ser superior ao medicamento de referência, mas sim para apresentar as mesmas características relacionadas à liberação do fármaco e à qualidade já estabelecidas para o medicamento de referência (BRASIL, 2010).

A legislação brasileira estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico ou similar, é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA, contudo existem alguns medicamentos que são dispensados dos estudos de bioequivalência, podendo substituí-lo por testes de equivalência farmacêutica, como por exemplo, as soluções de uso oral e parenteral, porém estas devem cumprir inúmeras exigências. No caso de apresentações em gotas (soluções e suspensões, orais, nasais, oftálmicas, entre outras) deve-se determinar o número de gotas que corresponde a 1 mL, indicando-se a concentração do fármaco por mL e o certificado de equivalência farmacêutica deve conter a intercambialidade em mg/gotas entre o medicamento teste e referência (BRASIL, 2003a; BRASIL, 2003b; BRASIL, 2004).

DOSES PEDIÁTRICAS

Na prática clínica, a prescrição racional de medicamentos deve considerar o emprego de dose capaz de gerar efeito farmacológico (eficácia) com mínimos efeitos

tóxicos (segurança). Diante disso, surge a necessidade de se considerarem características fisiológicas da criança, de acordo com seu período de desenvolvimento, e parâmetros farmacocinéticos do fármaco, já que as características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando em mudanças na funcionalidade de cada órgão, afetando nas características farmacocinéticas dos fármacos, como absorção, distribuição, biotransformação e excreção, que são diferenciados (LIBERATO, SOUZA, SILVEIRA & LOPES, 2011).

Não há consenso relativo à determinação da posologia em crianças. Em geral, os cálculos usam peso, superfície corporal e idade, devendo ser individualizados, embora em muitas bulas de medicamentos o fabricante coloque doses de acordo com peso ou faixa etária. Esse cuidado é tanto mais importante, quanto menor for a idade da criança. Os reajustes de dose são necessários até o peso máximo de 25 a 30 kg. Além desse peso, utiliza-se a dose preconizada para adultos. A dose máxima calculada não deve superar a do adulto. Em algumas situações, especialmente quando o medicamento é novo, pode-se calcular a dose da criança em função da do adulto (LIBERATO, SOUZA, SILVEIRA & LOPES, 2011).

A prescrição pediátrica deve ser precisa, segura e eficaz, e isso pode ser difícil porque não há evidências suficientes para embasá-la, o que pode acarretar risco para a criança, pois em geral, pediatras, médicos gerais e outros provêm tratamento com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, dosagens e formulações (LIBERATO, SOUZA, SILVEIRA & LOPES, 2011).

As formulações pediátricas, principalmente as de uso oral e especialmente as destinadas à administração para crianças de pouca idade, a palatabilidade é um

fator relevante das formas farmacêuticas líquidas, sendo este um aspecto a considerar no sentido de facilitar a adesão ao tratamento. Costuma ser mais difícil obter adesão a tratamento em paciente pediátrico, pois depende de compreensão e esforço de pais e responsáveis. Além disso, perdas são freqüentes quando a criança não deglute adequadamente (LIBERATO, SOUZA, SILVEIRA & LOPES, 2011).

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. & ALLEN, L. V. Jr. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos**. 6º ed. São Paulo: Premier, 2000.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2º ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BERTOLINI, A.; FERRARI, A.; OTTANI, A.; GUERZONI, S.; TACCHI, R.; and LEONE, S.; **Paracetamol: New Vistas of na Old Drug Reviews**, v. 12, 2006. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x#references>>. Acessado em 26 de maio de 2018.

BOLZAN, M.H. **Intervenções Farmacêutica para Uso Racional de Medicamentos**. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://www.essex.ensino.eb.br/doc/PDF/PCC_2008_CFO_PDF/CD69%201%B0%20Ten%20AL%20Leonardo%20Sangaleti.pdf>. Acesso em: 22 maio 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 310, de 01 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução**. Diário Oficial da União, Brasília, 03 set. 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos**. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE nº 897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência.** Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003a

BRASIL. ANVISA. Diretoria Colegiada. **Resolução-RDC nº 17, 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.** Diário Oficial da União : 21 de agosto de 2006.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 5.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010a.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** Volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 899 p., Vol. II.

BRASIL. **Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.** Altera a Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília:Anvisa, 2007. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genéricos/legis/leis/9787.htm>>. Acesso em: 27 de maio de 2018.

BRUM, T. F.; LAPORTA, L. V.; PONS JÚNIOR, F. R.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, M. R. **Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol.** *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 22, p

COELHO, W. A. **Analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios.** In: SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 441-442.

CORRÊA, M. A & BUENO, J. H.F., **Estabilidade térmica do paracetamol em solução: cromatografia em camada delgada (CCD) – espectrofotometria ultravioleta.** *Revista de Ciências Farmacêuticas*, v. 15, p. 123-140, São Paulo, 1993.

CORRÊA, M. A.; BUENO, J. H. F. & HANAI, L. W. **Paracetamol. Estudo cromatográfico (CCD) de soluções semiaquosas e demonstração da interferência do *p*-aminofenol sobre as análises quantitativas realizadas por espectrofotometria UV.** *Revista de Ciências Farmacêuticas*, v. 11, p. 133-150, São Paulo, 1989.

CORREA, M. A. **Paracetamol em solução: tecnologia de obtenção e estabilidade térmica.** 1991. 94p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna com aplicações clínicas.** 6º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008;

ESTACIA, P. & TOGNON, T. **Considerações sobre o ângulo de administração de colírios antiglaucomatosos análogos das prostaglandinas.** *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*, v. 71, n. 5, p. 684-688, 2008;

FERREIRA, A. F. **Desenvolvimento farmacêutico e validação do método analítico de uma suspensão contendo Paracetamol**. 2010. 110f. Dissertação apresentada para provas de estrado em Química, ramo de Controle de Qualidade e Ambiente, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

FERREIRA, A. L.; ROCHA, C. P.; VIEIRA, L. M.; DUSSE, L. M. S.; JUNQUEIRA, D. R. G.; CARVALHO, M. G. **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos**. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 94, n. 2: 94-101, 2013.

FERREIRA, A. O. & SOUZA, G. F. **Preparações orais líquidas**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. p. 14.

FERRIÑO, P. E.; SÁNCHEZ, T. G. & TOTOTZINTLE, M. J.. **Comparación de los resultados de las pruebas de control de calidad en medicamentos: inovadores, genéricos intercambiables y similares**. *Revista Salud Pública y Nutrición*, edición especial, n.10, Monterrey, octubre, 2004. Disponível em: <http://www.respyn.wanl.mx./especiales/ee-10-2004/presentacion_de_trabajos%20_hm/06>. Acesso em: 27 abril 2018.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. & FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 3º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GASPAROTTO, F. S. **Fatores relacionados à síntese de matérias-primas que podem alterar a biodisponibilidade do medicamento genérico**. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

GIL, E. S.; QUINTINO, W. A. Gestão de qualidade. *In*: GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p.29-41.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**, 10^a. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

HANS HAAS, M.D., **History of antipyretic analgesic therapy**. *The American Journal of Medicine*, West Germany, Nov. 1983.

JUNG, M. R. **Controle de qualidade físico-químico em comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg**. Novo Hamburgo, 2008. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário Freevale, Instituto de Ciência da Saúde, curso de ciências farmacêuticas. “Disponível em”: <http://ged.feevale.br/bibvirtual/Artigo/ArtigoMarcioJung.pdf> > Acesso em: 21 de maio de 2018.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**, 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

KOROLKOVAS, A. & BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988;

LARSON, A et al. **Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study**. *Hepatology*, 2005 dec, 42 (6): 1364-74.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317692>>. Acesso em 17 maio. 2018.

LIBERATO, E.; SOUZA, P. M.; SILVEIRA, C. A. N. & LOPES, L. C. **Fármacos em Crianças**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS – FTN. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/docs/farmacosc.pdf> Acesso em: 17 de abril 2018.

LIMA, M., A. FISICO, **Avaliação do controle de qualidade**. Tese de Doutorado. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS, 2012.

LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R. de & MACHADO, S. R. P. **Avaliação da Equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril**. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. **Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (Acetaminofem)**. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 93, n. 4, p. 411-414, 2012.

LOURENÇÃO, B. C. **Determinação voltamétrica simultânea de paracetamol e cafeína e de ácido ascórbico e cafeína em formulações farmacêuticas empregando um eletrodo de diamante dopado com boro**. 2009. 139p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos - Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009.

MAIA, L. F. O. **Determinação potenciométrica de paracetamol em formulações farmacêuticas através da reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky por**

perturbação do padrão de oscilação. 2009. 101f. Dissertação (Pós-Graduação em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais

MOFFAT, A. C.; JACKSON, J. V.; MOSS, M. S.; WIDDOP, B.; GREENFIELD, E. S. **Clark's Isolation and Identification of drug in pharmaceuticals, body fluids, and post mortem material.** 2. ed. London: Pharmaceutical Press, 1986. Disponível em: <http://books.google.com.br/books/about/Clarke_s_Isolation_and_identification_of.html?id=g21qAAAAMAAJ&redir_esc=y>. Acesso em: 22 maio 2018.

MOLINARI, G. J. D. P.; MOREIRA, P. C. dos S. & CONTERNO, L. de O. **A influência das estratégias promocionais das indústrias farmacêuticas sobre o receituário médico na Faculdade de Medicina de Marília: uma visão ética.** *Revista Brasileira de Educação Médica*, v. 29, n. 2, p. 110-118, Rio de Janeiro, maio/agosto, 2005.

MONTEIRO, W. M.; MELO, G. C. de; MASSUNARI, G. K.; HÜBNER, D. V. & TASCA, R. S. **Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 3, p. 333-343, São Paulo, julho/setembro, 2005.

NUNES, P et al. **Intervenção Farmacêutica e Prevenção de Eventos Adversos.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 44.4. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n4/v44n4a16.pdf>>. Acesso em: 27 abril 2018.

OLIVEIRA, A. V. **Paracetamol: um estudo sobre seu uso apropriado.** 2008. Trabalho de Conclusão de Curso, Curso de Farmácia da Universidade de Itauna, Itauna, 2008.

PERONE, C. A.; QUEIROZ, A. S.; DALOSSO, V. M. **Determinação de paracetamol (acetaminofenol) em produtos farmacêuticos usando um biossensor de Polifenol oxidase, obtida de extrato bruto de banana nanica.** *Revista Instituto Ciência e Saúde*, São José do Rio Preto, v. 25, n. 2/3, p. 133-139, mar. 2010.

PITA, N. O. G.; PRATES, É. de C. & FERRAZ, H. G. **Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250mg comercializados como similares no Brasil.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 40, n. 3, p. 309-314, São Paulo, julho/setembro, 2004.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. & MOORE, P. K. **Farmacologia.** 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia.** 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p. 215- 236.

ROIZNBLATT, R.; FREITAS, D. de; RUBENS JR, B.; HOFLING-LIMA, A. L. & PRATA JR, J. A. **Impacto econômico no tratamento do glaucoma: volume de gotas de colírios antiglaucomatosos brasileiros e norte-americanos.** *Arquivo Brasileiro de oftalmologia*, v. 64, p. 143-6, 2001.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S. de A. & SANTOS, A. A. M. dos. **Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor.** *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 5, p. 921- 927, São Paulo, outubro, 2006.

SANTOS, G. N. dos; ARAGÃO, C. C. V.; FURLAN, C. M. **Estudo da estabilidade acelerada de solução oral de paracetamol 200mg/ml, distribuída no sistema único de saúde – SUS.** *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, ano VII, nº 22, p. 15-22, out/dez 2009.

SEBBEN, V. C.; LUGOCH, R. W.; SCHLINKER, C. S.; ARBO, M. D.; VIANNA, R. L. **Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 46, n. 2, p. 143-148, 2010.

SILVA, J. R. da. **Estudo da Relação Estrutura e Atividade de Derivados do Paracetamol e Pirazolonas.** 2010. 57 f. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pará, Belém.

SILVA, W. C. **Determinação simultânea de paracetamol e cafeína em formulações farmacêuticas usando análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica.** 2011. 63 f. Mestrado em Química Analítica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.

SUKIENNIK, R.; HALPERN, R.; MANICA, J. L.; PLENTZ, F. D.; BERGAMIN, G.; LOSS, L. **Antitérmicos na emergência pediátrica: estamos usando a dosagem adequada?** *Pediatrics*. São Paulo, v. 28, p. 175-83, 2006.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S. & VILANOVA, C. M. A **Equivalência farmacêutica no contexto da Intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas.** *Pharmácia Brasileira – Infarma*, v. 16, nº 9-10, p. 51-56, 2004.

TEIXEIRA, L.; COUTO, J. & BARROS, A. **Paracetamol**. 2005/2006. Disponível em <<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/paracetamol/index.html/>>

Acesso em: 12 maio 2018.

VIEIRA, A. L.; FRANÇA, G. G. **As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional**. *Revista Acadêmica Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, ano 2, edição 6, 12 f, 2015. Disponível em < http://revista.oswaldocruz.br/content/pdf/edicao_06_ariane_vieira.pdf >. Acesso em 26 maio 2018.

VIEIRA, H. J. **Desenvolvimento de procedimentos de análise por injeção em fluxo para a determinação de furosemida, paracetamol e acetilcisteína em formulações farmacêuticas**. 2006, 129p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006

WANMMACHER, L. **Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco?** V.02, 2005. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde –Brasil, 2005. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/cebrim/arquivo/7360/201203161748131.pdf>>. Acesso em 03 maio 2018.

WARD, R.; BATES, B.; BENITZ, W. **Acetaminophen Toxicity in Children**. *American Academy of Pediatrics*, v. 108, p. 1020–1024, 2001.

ARTIGO**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE SOLUÇÕES ORAIS DE PARACETAMOL
COMERCIALIZADAS NO MUNICÍPIO DE CASCAVEL-PR****PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF ORAL SOLUTIONS OF
ACETAMINOPHEN SOLD IN THE CITY OF CASCAVEL – PR****Jurandir Castanha RAMOS;****Giovane Douglas ZANIN**

Curso de Farmácia,

Centro Universitário Assis Gurgacz, Av. Das Torres, n.500,

Cascavel, CEP. 85806-096, PR, Brasil. E-mail: jurandircastanha@gmail.com**RESUMO**

O paracetamol é um analgésico antipirético, derivado da fenacetina, pertencente à classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), apresentando baixa atividade anti-inflamatória, porém muito eficaz no alívio temporário de dores leves a moderadas. O objetivo deste trabalho é avaliar a equivalência farmacêutica de diferentes marcas de paracetamol solução oral, sendo um Referência(R), quatro Similares (S1, S2, S3, S4) e três Genéricos (G1, G2 e G3), de acordo com a monografia apresentada na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. (2010) e a legislação nacional vigente. As formulações foram analisadas em triplicata, nos quesitos de determinação do volume, pH, doseamento e teste de gotejamento. Todas as amostras avaliadas encontraram-se dentro dos limites preconizados, quanto ao quesito volume individual de cada frasco. Na determinação de pH, todas as amostras analisadas foram

aprovadas, mantiveram-se no que está estabelecido, ou seja entre 3,8 a 6,5. No doseamento, avaliou-se a concentração de componente ativo, constatou apenas uma das oito amostras (S4) com concentração abaixo do preconizado. No teste de gotejamento, que se destina a determinar a relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gotas, as amostras S2, S3 e S4 foram reprovadas, as demais amostras, (R, S1, G1, G2 e G3) atenderam aos critérios da metodologia. Verifica-se que das 8 amostras, podemos afirmar que as 03 amostras de medicamentos genéricos e a amostra de paracetamol similar, são equivalentes farmacêuticos do medicamento de referência.

Palavras-chave: paracetamol; equivalência farmacêutica; solução oral.

ABSTRACT

Paracetamol is an antipyretic analgesic, derived from phenacetin, belonging to the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), presenting low anti-inflammatory activity, but very effective in the temporary relief of mild to moderate pain. The objective of this work is to evaluate the pharmaceutical equivalence of different brands of oral paracetamol solution, being a Reference (R), four Similar (S1, S2, S3, S4) and three Generic (G1, G2 and G3), according to monograph presented in the Brazilian Pharmacopoeia 5 Ed. (2010) and the current national legislation. The formulations were analyzed in triplicate, in the questions of volume determination, pH, assay and drip test. All the samples evaluated were within the recommended limits, regarding the individual volume of each bottle. In the determination of pH, all analyzed samples were approved, they were maintained in what is established, that is between 3.8 to 6.5. In the assay, the concentration of active component was evaluated, only one of the eight samples (S4) with concentration below the recommended concentration was evaluated. In the drip test, which was used to determine the ratio of the number of drops per milliliter and the amount of drug per drop, samples S2, S3 and S4 were rejected, the other

samples (R, S1, G1, G2 and G3) met the criteria of the methodology. It is verified that of the 8 samples, we can affirm that the generic 3 and a simulate, are equivalent pharmaceutical of the reference.

Keywords: paracetamol; pharmaceutical equivalence; solution.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é uma classe de medicamentos que possuem propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas o que os tornam relevantes no manejo da dor aguda. São um grupo de fármacos quimicamente heterogêneos, geralmente não possuindo relação química entre si, mas que compartilham determinadas ações terapêuticas, assim como determinados efeitos adversos (principalmente com o uso indiscriminado e/ou uso prolongado). Esses efeitos terapêuticos e adversos são resultantes dessa classe de fármacos atuarem de forma inibitória sobre a enzima ciclooxigenase (COX) e suas diferentes formas, podendo ter como reações adversas gastrite e outros problemas gástricos, disfunção plaquetária, hemorragia e comprometimento renal (1).

Destaca-se desse grupo o paracetamol, fármaco derivado da fenacetina, que, apesar da baixa atividade anti-inflamatória apresenta importantes efeitos analgésico e antipirético na dor leve a moderada, não compartilhando graves efeitos adversos (como nefropatia analgésica e metamoglobinemia) da sua antecessora fenacetina e também não tendo efeitos adversos similares à outros AINES, que causam insuficiência renal e hemorragia gástrica (2, 3).

Seu perfil com baixos efeitos adversos e relevante eficiência analgésica e antipirética permitiram que esse seja um medicamento de venda livre em diversas formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas, efervescentes, xaropes e soluções orais de administração em gotas. Essas soluções orais são as mais comercializadas, por terem uma biodisponibilidade

maior e serem absorvidas pelo trato gastrointestinal mais rapidamente, o que garante um efeito terapêutico muito rápido. Esse dado, junto com sua segurança (já que é uma excelente farmacoterapia que pode ser utilizado por gestantes e crianças muito pequenas) são fatores que contribuem para que o paracetamol seja um dos medicamentos com efeito analgésico e antipirético mais comercializado (4, 5, 6, 7).

Apesar de sua biodisponibilidade e ação terapêutica serem mais rápidas, é necessário salientar que as formas farmacêuticas líquidas como as soluções orais têm recebido maior atenção no que se refere a sua estabilidade, pois fatores como a área produtiva, água, matéria prima, os materiais de embalagens ou até mesmo o pessoal podem influenciar na qualidade do produto final (5, 6, 8).

A qualidade das soluções orais é verificada através de testes como determinação de pH, densidade, volume médio e doseamento. A análise de pH é importante para que se tenha uma administração segura do medicamento, pois variações podem alterar a estabilidade da forma farmacêutica, podendo afetar a solubilidade e modificar a farmacocinética. Os testes de doseamento destinam-se a mensurar o teor de princípio ativo nos medicamentos, determinando a concentração dos elementos essenciais na amostra. A determinação do volume é útil para supervisionar a eficiência do envase, bem como o modo como são armazenados e estocados (9, 10).

Outro teste realizado é o de gotejamento, que tem por finalidade avaliar a uniformidade da dose liberada pelos frascos gotejadores de soluções orais (11). É necessário destacar que a equivalência farmacêutica é imprescindível para as formas farmacêuticas líquidas de uso oral, pois pode substituir os estudos de bioequivalência exigidos para medicamentos genéricos (12).

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula

terapeuticamente ativa), na mesma dosagem, forma farmacêutica, e vias de administração, sendo idênticos em relação à potência ou concentração, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro*, entretanto, podem diferir em características como forma, mecanismos de liberação, embalagem, excipientes, prazo de validade e, dentro de certos limites, rotulagem (11, 13, 7). Com diferentes marcas e laboratórios que produzem soluções orais de paracetamol, incluindo especialidades genéricas e similares, a equivalência farmacêutica torna-se uma análise de extrema importância para garantir a qualidade desse tipo de medicamento.

Assim, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a equivalência farmacêutica e outros parâmetros de qualidade farmacopeica de diferentes marcas de paracetamol solução oral.

MATERIAL E MÉTODOS

Adquiriu-se de forma aleatórias em farmácias comunitárias do município de Cascavel-PR, aleatoriamente, 8 amostras de solução oral de paracetamol 200 mg/mL (1 de referência, 4 similares e 3 genéricos), denominados respectivamente de REF, G1, G2, G3, S1, S2, S3 e S4, todas do mesmo lote entre si e dentro do prazo de validade.

As formulações foram analisadas em triplicata nos laboratórios de Tecnologia Farmacêutica e Química I do Centro Universitário Assis Gurgacz, quanto aos quesitos de volume, determinação do pH, doseamento e teste de gotejamento conforme metodologias descritas na monografia do paracetamol solução oral da Farmacopéia Brasileira (FB) 5ª edição (9,11), todos em triplicata.

Para o doseamento utilizou-se espectrofotômetro UV-340G, marca Gehaka, com realização de curva de calibração, nas concentrações de 0,00025; 0,0005; 0,001; 0,002 e 0,005 mg/ml, do padrão paracetamol pó, lote 175940, validade 03/09/2021, marca Fagron.

O potenciômetro modelo PG2000, marca Gehaka, previamente calibrado com soluções tampões pH 4 e 7 foi utilizado para a determinação do pH.

Balança AG200, marca Gehaka, foi empregada no teste de gotejamento.

Posteriormente foram realizados o delineamento estatístico com os parâmetros de média, desvio padrão e coeficiente de variação no software *Microsoft Office Excel*® 2010.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desde a antiguidade o homem se preocupa com a qualidade de seus produtos. A qualidade pode ser definida como um conjunto de atributos que se deseja para um determinado produto. Com o passar dos anos, esta evoluiu ao ponto que, hoje se podem prevenir os defeitos desde a etapa do projeto até o produto acabado. Isto permite garantia de maior qualidade dos produtos (14).

O controle de qualidade é essencial durante todas as fases de processamento, englobando diversos métodos que favorecem a manutenção de um resultado ideal (15).

Quanto ao controle de qualidade dos medicamentos deve-se ser muito mais criterioso quanto aos resultados, visto que envolve questões éticas e legais, estando diretamente ligada a saúde pública (14). Sendo assim, o controle de qualidade de medicamentos possui a finalidade de garantir a pureza, eficácia e segurança àqueles que fazem uso dos fármacos (16).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão federal que fiscaliza a aplicação do controle de qualidade nas indústrias brasileiras. Especificamente em

laboratórios de análises físico-químicas, são seguidas regulamentações advindas da Farmacopeia Brasileira, a qual é considerada o código oficial farmacêutico do país (16, 9).

A determinação de volume é uma análise que contribui a eficiência do envase, bem como o modo como são armazenados e estocados. É um item importante a ser analisado, pois o consumidor tem o direito de adquirir um produto de acordo com as especificações determinadas na embalagem primária e secundária, pagando o valor real do produto pela quantidade de medicamento estipulada em sua rotulagem, e para as indústrias farmacêuticas o volume menor ou maior que o estabelecido pode acarretar em lucros ou prejuízos indevidos (10). Os resultados referentes à determinação do volume estão contidos na Tabela 1.

Tabela 1 – Análise da determinação do volume de soluções orais de paracetamol comercializadas no município de Cascavel/PR.

Amostra	Volume (mL) / CV (%)	Volume (%) / CV (%)
R	15,67 / 2,74	104,47 / 2,74
S1	15,48 / 3,29	103,20 / 3,31
S2	15,5 / 2,58	103,10 / 2,59
S3	15,5 / 3,87	103,33 / 3,87
S4	15,54 / 3,37	103,60 / 3,37
G1	14,87 / 1,78	99,13 / 1,78
G2	14,88 / 1,08	99,20 / 1,07
G3	15,34 / 2,68	102,27 / 2,68

Todas as amostras avaliadas encontraram-se dentro dos limites preconizados, quanto ao quesito volume individual de cada frasco, pois nenhuma das amostras apresentou-se

inferior a 95% ou superior a 105%, porém quanto ao volume 15 mL, 75% das amostras atendem com as especificações, sendo que as amostras G1 e G2 não atenderam totalmente aos critérios, visto que apresentaram volume médio inferior ao declarado pelo fabricante, 14,87 e 14,88 mL, respectivamente.

O valor de pH (potencial hidrogênio) é definido como a medida da atividade do íon hidrogênio de uma solução. Esta análise indica o índice de acidez, neutralidade ou alcalinidade, e representa uma característica das substâncias em solução, determinado pela concentração de íons de Hidrogênio (H^+) (9).

Para a solução oral de paracetamol a FB 5ª edição estabelece uma variação de 3,8 a 6,5. Diante disto pode-se observar que todas as amostras analisadas, não apresentaram alterações, mantendo-se dentro dos limites, conforme tabela 2.

A determinação das soluções orais de paracetamol analisadas estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 – Análise de pH para soluções orais de paracetamol comercializadas no município de Cascavel/PR.

Amostra	pH / CV (%)
R	6,10 / 1,80
S1	4,06 / 2,46
S2	5,02 / 1,39
S3	4,03 / 1,74
S4	4,83 / 2,41
G1	5,74 / 2,54
G2	4,99 / 1,24
G3	4,70 / 1,13

A análise de pH é importante para que se tenha uma administração segura do medicamento, pois variações podem alterar a estabilidade da forma farmacêutica, podendo afetar a solubilidade e modificar a farmacocinética, diante disso, a importância da medida de pH em formas farmacêuticas está ligado à eficácia e segurança, em qualidade como estabilidade, biodisponibilidade e biocompatibilidade (10).

Manter o pH ideal em uma formulação não é uma tarefa fácil, porém é estabelecida uma faixa de aceitação, a qual o medicamento se manterá viável por mais tempo, ou mesmo pelo período de utilização (17).

Variações de pH ainda podem provocar alterações na cor, precipitações, odor desagradável, produção de gases, além de degradar tensoativos ou macromoléculas presentes na formulação, bem como, a uma possível alteração na viscosidade (18).

Silva et al., (19) através da comprovação da qualidade físico-química e microbiológica de paracetamol oral comercializado no último ano de validade encontraram resultados próximos aos apresentados nesse trabalho em que todas as amostras apresentaram valores de pH dentro dos parâmetros exigidos pelo compêndio oficial brasileiro. Ferreira et al., (20) apontou todas as análises do pH de dipirona sódica, dentro dos limites seguros, conforme determina a Farmacopeia.

Os testes de doseamento destinam-se a mensurar o teor de princípio ativo nos medicamentos, determinando a concentração dos elementos essenciais na amostra (10).

O doseamento corresponde uma etapa primordial do processo de controle de qualidade de medicamentos, e engloba um conjunto de operações com a finalidade de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeicas, apontando o teor de princípio ativo dentro do limite estabelecido na respectiva monografia, ou seja, o doseamento

é um teste realizado para confirmar a concentração real de princípio ativo em um determinado medicamento (2).

A partir do método de espectrofotometria de absorção no ultravioleta, realizou-se o teste de doseamento das amostras, obtendo-se os resultados apresentados na tabela 3.

Tabela 3 – Valores médios para doseamento do fármaco paracetamol em soluções orais de paracetamol comercializadas no município de Cascavel/PR.

Amostra	Teor (%) / CV (%)	Quantidade (mg/mL) / CV (%)
R	93,79 / 8,07	187,58 / 8,07
S1	101,81 / 9,62	203,62 / 9,62
S2	97,71 / 4,21	195,42 / 4,21
S3	103,30 / 6,78	206,60 / 6,78
S4	89,16 / 8,11	178,32 / 8,11
G1	102,55 / 3,36	295,10 / 3,36
G2	99,95 / 3,05	199,90 / 3,05
G3	92,04 / 3,95	184,08 / 3,95

Os resultados obtidos demonstram que uma das oito amostras (S4) apresentou concentração de princípio ativo abaixo do preconizado pela FB V, de 90% a 110% de teor ativo.

A amostra do medicamento de referência e todos os genéricos apresentaram-se dentro dos limites, para o doseamento. Isso demonstra que os genéricos analisados estão em conformidade com a legislação, inclusive quando são comparados com o medicamento de referência, uma das exigências para que possam ser considerados intercambiáveis.

Costa & Lopes (21) através do controle de qualidade de soluções orais de dipirona sódica 500 mg/ml, entre referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi – TO, todas as amostras mantiveram-se em concordância com as especificações.

Ferreira et al., (20) concluiu que todas as amostras testadas no seu estudo de doseamento de dipirona sódica 500 mg/ml, apresentaram-se dentro dos limites preconizados de 95 a 110%, conforme determina a Farmacopéia.

Em um estudo realizado por Vaz (22) comparativo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução *in vitro* do paracetamol comprimido 500 mg, de referência, genérico e similar, fabricado no Brasil e na Holanda, obteve os resultados do doseamento do medicamento fabricado no Brasil dentro dos limites previamente estabelecidos de 95 a 110%, conforme farmacopéia brasileira V.

Há pouco tempo, através da resolução 464, de 20 de fevereiro de 2017, foi interdito em todo território nacional a comercialização do lote 8417A do medicamento Tylemax® (Paracetamol), solução oral, 200 mg/ml, fabricado por Natulab® Laboratórios, pois apresentou resultado insatisfatório no ensaio de doseamento de princípio ativo (23).

O teste de gotejamento se destina a determinar a relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota em formas farmacêuticas líquidas acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador integrado. Para realizar o teste é necessário conhecer o número declarado de gotas por mililitro, ou a quantidade declarada de fármaco em massa por gota (9).

Na tabela 4 encontram-se distribuídos os valores calculados no teste de gotejamento para o número de gotas por mililitro e a concentração de princípio ativo para o número de gotas declaradas pelo fabricante.

Tabela 4 – Médias encontradas para o número de gotas/mL e a concentração de princípio ativo no teste de gotejamento.

Amostra	Gotas/mL declarado pelo fabricante	Gotas/mL / CV (%)	Teor de PA para o n de gotas declaradas (%) / CV (%)
R ¹	15	15,64 / 0,38	98,07 / 3,58
S1 ¹	15	15,50 / 3,87	95,59 / 4,40
S2 ²	20	15,47 / 2,39	78,58 / 4,39
S3 ²	20	15,51 / 1,35	78,00 / 3,70
S4 ²	15	15,53 / 1,48	84,46 / 3,72
G1 ¹	14	14,86 / 0,40	93,81 / 4,39
G2 ¹	15	14,78 / 3,92	94,32 / 2,78
G3 ¹	15	15,25 / 2,30	89,95 / 5,14

¹ Média referente a 10 unidades, ² Média referente a 30 unidades

O teste de gotejamento destina-se a determinação da relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota em formas farmacêuticas líquidas acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador integrado (9).

As amostras S2, S3 e S4 não atenderam as especificações quanto à concentração de princípio ativo para a quantidade de gotas declaradas pelo fabricante, com dez unidades, sendo necessário que as porcentagens individuais situassem entre 85% e 115%, porém todos os valores encontraram-se fora do preconizado, sendo necessário testar mais 20 unidades, como estabelece a metodologia, contudo ao final dos testes confirmou-se que as 3 amostras não atendiam aos requisitos do teste.

Enquanto que as demais amostras (R, S1, G1, G2 e G3) atenderam aos critérios da metodologia, não apresentando nenhuma unidade fora da faixa da quantidade declarada de 85% e 115%, como também os coeficientes de variação foram inferiores a 6%, ou seja, 62,5% das amostras atendem ao preconizado.

Pode-se observar que o número de gotas/mL estabelecidos pelo fabricante do paracetamol solução oral variam de 14 a 15 gotas. Porém, duas amostras não apresentaram a relação do número de gotas correspondente a 1mL, uma vez que a Resolução - RDC nº 47/2009 (24), que estabelece regras para elaboração de bulas de medicamentos, preconiza que para medicamentos com forma farmacêutica cujo estado físico seja líquido e em gotas, obrigatoriamente deve-se informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/mL).

Pelo exposto, verifica-se a negligência das indústrias farmacêuticas quanto a esta exigência, já que duas marcas (S2 e S3) não apresentavam a equivalência de gotas para cada mL, desvio este considerado grave, pois, sem esta informação, o paciente pode vir a administrar uma subdose, não ocorrendo o efeito terapêutico desejado, ou pode administrar ainda uma dose maior que a necessária, levando a uma intoxicação medicamentosa. (25).

Destaca-se que, 2 das 3 amostras fora dos padrões, ocorreu nas marcas que não se estabeleceu o número de gotas/mL, utilizando-se portanto, 20 gotas, número este preconizado para o teste pela FB 5ª ed (9), quando não se tem a informação da equivalência de gotas/mL.

De acordo com a RDC nº 16/2007 (26), que dispõe o regulamento técnico para medicamentos genéricos, ficou estabelecido que, no caso de apresentações em gotas (soluções e suspensões orais, nasais e oftálmicas) deverá ser determinado o número de gotas que corresponde a 1mL, indicando-se a concentração do fármaco por mL. O Certificado de Equivalência Farmacêutica deverá conter a intercambialidade em gotas/mL entre o medicamento teste e referência (26).

As formas farmacêuticas líquidas, ou “gotas”, são de difícil fabricação devido à uniformização da dose, sendo que existe variações quanto à densidade e viscosidade do líquido e como também no dispositivo dosador, o conta-gotas (27).

A viscosidade é a resistência de um líquido ao escoamento sendo considerada um problema de um líquido fluir. A padronização do conta-gotas é um procedimento imprescindível para a produção e administração de formas farmacêuticas líquidas, sendo determinante para a qualidade do processo (28).

Mudanças no pH de soluções podem se correlacionar com a alteração na viscosidade do líquido, possibilitando ainda, modificações na solubilidade e cristalização e influenciar na quantidade e no tamanho das gotas que passam pelo orifício do gotejador (29).

O ângulo pelo qual o medicamento é gotejado constitui uma das variáveis que atua modificando o volume da gota, contudo o teste foi realizado com todas as unidades na posição vertical (90°) como determina a metodologia, para evitar variações relevantes (30).

Para Alcântara, Virtuoso e Oliveira (27) em estudo realizado na avaliação de frascos conta-gotas de várias marcas de diclofenaco resinato, obtiveram como resultado que não há padronização nos gotejadores utilizados nas indústrias farmacêuticas, podendo apresentar problemas relacionados a dosagem, variações para mais ou menos na administração do medicamento, sendo que 50% das marcas pesquisadas apresentaram superdosagem.

Em contrapartida um estudo com a nimesulida em a forma de gotas, observou-se que o teste de gotejamento foi a contento, apresentando-se dentro do especificado de 85,0 a 115,0% com coeficiente de variação menor que 6% (31).

A qualidade de um medicamento é um atributo imprescindível para que este atenda as características que lhes são conferidas, não somente comerciais, mas também de caráter moral, ético e legal (32).

CONCLUSÃO

De acordo com os testes realizados, somente o teste de determinação de pH foi aprovado 100%.

O teste de determinação de volume, todas as amostras encontram-se dentro dos limites preconizados, porém quanto ao volume de 15 mL, as amostras G1 e G2 não atenderam esse critério, ficaram com 14,87 e 14,88 mL, respectivamente.

Na análise do doseamento apenas uma das oito amostras (S4) apresentou concentração de princípio ativo abaixo do exigido, 87,5% foram aprovadas.

No teste de Gotejamento, três amostras foram reprovadas, S2, S3 e S4 não atenderam as especificações quanto à concentração de princípio ativo para a quantidade de gotas declaradas pelo fabricante, como também destas a S2 e S3 não apresentaram a equivalência de gotas para cada mL.

Verifica-se que das 8 amostras, podemos afirmar que os 3 genéricos e 1 simular, são equivalentes farmacêuticos do de referência.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro Universitário Assis Gurgacz pelo uso dos Laboratórios de Tecnologia Farmacêutica e Química I, juntamente com as técnicas para o desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo WLM, Alves TCA. Uso dos anti-inflamatórios não esteroides no tratamento da dor aguda: revisão sistemática. *Rev Neurocienc* . 2015; 23 (3): 463-467. doi: 10.4181/RNC.2015.23.03.1070.05p.
2. Maia LFO. Determinação potenciométrica de paracetamol em formulações farmacêuticas através da reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky por perturbação do padrão de oscilação [Dissertação]. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, UFV. 2009.
3. Silva, JR. Estudo da Relação Estrutura e Atividade de Derivados do Paracetamol e Pirazolonas [Dissertação]. Belém: Universidade Federal do Pará, UFPA. 2010.
4. Sebben, C V, Lugoch, W R, Schlinker, SC. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. *J Bras Patol Med Lab* . 2010; 46 (2): 143-148. doi: 10.1590/S1676-24442010000200012.
5. Santos, GN, Aragão, CCV, Furlan, CM. Estudo da estabilidade acelerada de solução oral de paracetamol 200mg/ml, distribuída no sistema único de saúde – sus. *Rev Bras Ciên Saúde*. 2009; VIII (22): 15-22. doi: 10.13037/rbcs.vol7n22.509.
6. Baumer, JD, Retzlaff, F A, Krug, S. Avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica de formulações extemporâneas líquidas de captopril para uso pediátrico. *Farmácia & Ciência*. 2011; 2 (ago/nov): 10-22.
7. Brum TF, Laporta LV, Pons Júnior FR, Gonçalves CA, Santos MR. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. *Rev Ciênc Farm Básica e Apl*. 2012; 33 (3): 373-378.
8. Ramos, SVV. Validação da metodologia analítica aplicada ao controle da qualidade microbiológica de formas farmacêuticas líquidas e determinação da eficácia dos conservantes [Tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, 2010.

9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Volume I. 5ª ed. 2010.
10. Gil, ES. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Volume II. 5ª ed. 2010.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011. Dispõe o guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, 21 de agosto de 2011.
13. Storpirtis, S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vila Nova CMA. Equivalência farmacêutica no contexto da Intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Inpharma. 2004; 16 (9): 51-56.
14. Gil, ES, Quintino, WA. Gestão de qualidade. In: Gil, ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p. 29-41.
15. Jung, MR. Controle de qualidade físico-químico em comprimidos de hidroclorotiazida 50mg [Trabalho de Conclusão de Curso]. Novo Hamburgo> Instituto de Ciências da Saúde - Centro Universitário Freevale, 2008.
16. Brasil. Anvisa. Diretoria Colegiada. Resolução – RDC nº 17, 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União, 17 de abril de 2010.
17. Pombal, R, Barata P, Oliveira R. Estabilidade e Controle de Qualidade dos Medicamentos Manipulados. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2010.

18. Andrade, FRO, Souza, AA, Arantes, MCB, Paula, JR, Bara, MTF, Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. Rev Eletrônica Farm Vol. 2005; 2 (2): 38-44.
19. Silva, MS, Rangel, FEP, Paz, SL, Borges, MM, Landim, LP. Comprovação da qualidade físico-química e microbiológica de paracetamol oral comercializado no último ano de validade. In: V semana de iniciação científica da faculdade de Juazeiro do Norte, nº V, Juazeiro do Norte/Ce. FJN, 23-25, p.4; 2013.
20. Ferreira, RM, Lásbeck, AMM, Fialho, SM, Vargas, AMP, Zatti, RA, Franco, AJ. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: Um estudo com marcas de dipirona sódica comercializadas em drogarias de Viçosa – MG, Anais V SIMPAC - Volume 5 - n. 1 - Viçosa-MG - jan. - dez. 2013 - p. 511-518.
21. Costa, TMF, Lopes, JC. Controle de qualidade de soluções orais de Dipirona Sódica 500 mg/ml, referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi - TO. Rev Amaz Scien Health.2016; 4 (3): 3-11. doi: 10.18606/2318-1419.
22. Vaz, LHC. Estudo comparativo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução *in vitro* do paracetamol fabricado no Brasil e na Holanda [Trabalho de Conclusão de Curso]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2013.
23. Brasil. Resolução nº- 464, de 20 de fevereiro de 2017. Diário oficial da união. Dispõe sobre a interdição cautelar do lote nº 8417^a do medicamento Tylemax (Paracetamol), p.1, 2017.
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário Oficial da União, 09 de setembro de 2009.

25. Sukkienik R, Halpern R, Manica J, Plentz FD, Bergamin G, Loss L. Antitérmicos na emergência pediátrica: estamos usando a dosagem adequada? *Pediatria*. 2006; 28: 175-183.
26. Brasil. Anvisa – Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 16, de 02 de março de 2007 – Que aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, 05 de março de 2007.
27. Alcântara GKS, Virtuoso S, Oliveira SM. Avaliação dos frascos de conta-gotas de diferentes marcas de diclofenaco resinato comercializados no mercado brasileiro. *V acad*. 2007. 8 (2): 21-26.
28. Feltrin, R. Controle de qualidade de produto acabado e avaliação de possíveis incompatibilidades medicamentosas da mistura de brometo e ipratrópio e bromidrato de fenoterol em soluções para inalação [Dissertação]. Criciúma: Universidade Estadual de Santa Catarina, Criciúma: 2010.
29. Florense, AT, Atwood D, Princípios Físico-Químicos em Farmácia. São Paulo. EdUSP. 2003.
30. Estácia P, Tognon T. Considerações sobre o ângulo de administração de colírios antiglaucomatosos análogos das prostaglandinas. *Arq. Bras. oftalmol*. 2008; 71(5): 684-688.
31. Fonseca, LB. Desenvolvimento e validação de método de dissolução aplicado a suspensões orais de nimesulida [Dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Farmácia, UFRJ. 2007
32. Camargo CFA, Sá VB, Nogueira LG. Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade [Monografia]. Trindade: Faculdade União de Goyazes, 2011.

Instruções para Autores (Revista Infarma)

Os manuscritos deverão ser submetidos no formato eletrônico da revista.

Cada manuscrito (em arquivo único) deve ser acompanhado de **carta de submissão**, cujo texto deverá ser inserido no espaço "**Comentários para o Editor**", ou como documento suplementar.

Nos comentários para o editor os **autores devem sugerir** o nome de **3 avaliadores**, acompanhado do email para contato de cada um. Contudo, Infarma – Ciências Farmacêuticas reserva o direito de utilizar os avaliadores sugeridos, ou não.

Os metadados devem ser completamente preenchidos, **inclusive com o endereço completo da instituição de cada autor**.

Preparação de artigo original: Os manuscritos devem ser digitados no editor de texto MS Word versão 6.0 ou superior (ou Editor equivalente), em uma coluna, usando fonte Times New Roman 12, no formato A4 (210x297mm), mantendo margens laterais de 3 cm e espaço duplo em todo o texto. Todas as páginas devem ser numeradas

O manuscrito deve ser organizado de acordo com a seguinte ordem: Título, resumo, palavras-chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, agradecimentos, referências, figuras, legendas de figuras e tabelas.

a) **Os autores do documento devem se assegurar que excluam do texto os nomes dos autores e sua afiliação.**

b) Em documentos do Microsoft Office, a identificação do autor deve ser removida das propriedades do documento (no menu Arquivo > Propriedades), iniciando em Arquivo, no menu principal, e clicando na sequência: Arquivo > Salvar como... > Ferramentas (ou Opções no Mac) > Opções de segurança... > Remover informações pessoais do arquivo ao salvar > OK > Salvar

c) Título do artigo: deve ser conciso, informativo e completo, evitando palavras supérfluas. Os autores devem apresentar versão para o inglês, quando o idioma do texto for português ou espanhol e para o português, quando redigido em inglês ou espanhol.

Resumo e Abstract: Os artigos deverão vir acompanhados do resumo em português e do abstract em inglês. Devem apresentar os objetivos do estudo, abordagens metodológicas, resultados e as conclusões e conter no máximo **250 palavras**.

Palavras-chave e Keywords: Deve ser apresentada uma lista de 3 a 6 termos, separados por ponto-e-vírgula, indexados em português e inglês, utilizando Tesouro Medline, ou descritores da área da Saúde DeCS Bireme <<http://decs.bvs.br>>.

Introdução: Deve determinar o propósito do estudo e oferecer uma breve revisão da literatura, justificando a realização do estudo e destacando os avanços alcançados através da pesquisa.

Material e Métodos: Todos os materiais e métodos utilizados devem ser descritos. Para a metodologia mais conhecida ou farmacopeica, a descrição deve ser concisa e incluir a referência adequada.

Material biológico: Deve conter, quando apropriado, as informações taxonômicas: família, sinonímia científica e autor. Uma breve descrição da espécie, se necessária, o material estudado, procedência, dados ecológicos e nome da pessoa que fez a identificação. Para material vegetal, devem ser fornecidos dados do exemplar (exsicata) e do herbário ou coleção onde está depositado. Caso seja cultivado, os dados agronômicos devem ser fornecidos.

Quando o material biológico (inclusive mel e própolis) for adquirido no mercado, deve ser providenciada a comprovação de identidade adequada e quando procedente, o perfil químico. Devem ser fornecidos os dados do produto (procedência, lote, etc) e, quando possível, o certificado de análise.

Para extratos brutos deve ser apresentado um perfil cromatográfico ou ser padronizado por um marcador ou um perfil farmacognóstico.

Ensaio com células Devem ser providenciados os dados de linhagens celulares utilizadas, as condições de cultivo e incubação, bem como as características dos meios de cultura utilizados.

Animais: Devem ser informados: raça, idade, peso, origem, aprovação pelo comitê de ética, etc.

Reagentes: Os reagentes devem ser identificados. O nome genérico deve estar em minúsculas (por exemplo, anfotericina, digoxina). Os fármacos novos ou não comumente utilizados devem ser identificados por seu nome químico (IUPAC). As doses utilizadas devem ser citadas em unidades de massa por quilograma (ex. mg/kg) e as concentrações em molaridade. Para misturas complexas (por exemplo, extratos brutos), devem ser utilizados mg/mL, µg/mL, ng/mL, etc.

As vias de administração devem ser citadas por extenso pela primeira vez, com a abreviação em parênteses. Para citações subsequentes devem ser utilizadas as abreviações: intra-arterial (i.a.), intracerebroventricular (i.c.v.), intragástrica (i.g.), intramuscular (i.m.), intraperitoneal (i.p.), intravenosa (i.v.), *per os* (p.o.), subcutânea (s.c.) ou transdérmica (t.d.).

Caracterização de um composto:

Devem ser seguidos os exemplos abaixo:

MP: 101-103 °C.

$[\alpha]_D^{+35,4}$ (c 1.00, CHCl₃).

R_f : 0,4 (CHCl₃-MeOH, 5:1).

IR (KBr): 3254, 3110, 1710, 1680, 1535, 1460, 970 cm^{-1} .

UV/Vis λ_{max} (MeOH) nm ($\log \epsilon$): 234 (3,80), 280 (4,52), 324 (3,45).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,90 (3H, s, Me), 2,79 (3H, s, COMe), 7,20 (1H, d, $J=8,1$ Hz, H-7)

^{13}C RMN (100 MHz DMSO-d_6): 8,9 (CH_3), 30,3 (CH_2), 51,9 (CH), 169,6 (C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290,2 [$\text{M} + \text{H}^+$] (100), 265,9 (90).

HRMS-FAB: m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] calc para $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 475,529; encontrado: 475,256.

Anal. Calc para $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{BrP}$: C, 70,44; H, 9,24. Encontrado C, 70,32; H = 9,43.

RMN de ^1H : para sinais bem resolvidos, fornecer as constantes de acoplamento. Depois de cada deslocamento químico (d), indicar, entre parênteses o número de hidrogênios, a multiplicidade, as constantes de acoplamento.

RMN de ^{13}C : Os dados devem apresentar precisão de 0,01 ppm.

Dados cristalográficos: Se uma representação de estrutura cristalina for incluída (por exemplo, ORTEP), deve ser acompanhada pelos seguintes dados: fórmula, dados do cristal, método de coleta dos dados, métodos de refinamento da estrutura, tamanho e ângulos das ligações.

Estatística: O detalhamento do tratamento estatístico é importante, bem como o programa utilizado. As variações dos dados devem ser expressas em termos de erro padrão e média de desvio padrão. O número de experimentos e réplicas devem ser informados. Se for utilizado mais de um tratamento estatístico isso deve ser claramente especificado.

Resultados: Devem ser apresentados seguindo uma sequência lógica, sendo mencionados somente os dados mais relevantes e a estatística. As tabelas e figuras devem ser identificadas com números arábicos. As figuras devem ser preparadas levando em conta uma largura máxima de 8,2 cm, nos formatos JPEG, JPG, TIFF ou BMP. As tabelas devem ser preparadas

como texto, não como imagem, com linhas horizontais e espaçamento 1,5 cm. Uma legenda auto explicativa deve ser incluída tanto para tabelas quanto para figuras.

Para desenhar estruturas químicas, recomendamos os softwares abaixo:

MarvinSketch (para Windows e outros sistemas): <http://www.chemaxon.com/product/msketch.html>

Biovia: <http://accelrys.com/products/collaborative-science/biovia-draw/>

EasyChem for MacOS: http://sourceforge.net/project/showfiles.php?group_id=90102

Os Resultados e Discussão podem ser reunidos (RESULTADOS E DISCUSSÃO)

Discussão: Deve explorar o máximo possível os resultados obtidos, relacionando-os com os dados já registrados na literatura. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

Conclusão: Deve conter preferencialmente no máximo 150 palavras mostrando como os resultados encontrados contribuem para o conhecimento.

Agradecimentos: Devem ser mencionadas as fontes de financiamento e/ou indivíduos que contribuíram substancialmente para o estudo.

Referências bibliográficas: Devem ser citadas apenas aquelas essenciais ao conteúdo do artigo. Devem ser alocadas em ordem de citação, de acordo com o estilo Vancouver (numérico, entre parênteses), que pode ser conferido em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk7256/>

Nas publicações com até **dez autores**, citam-se **todos**; acima desse número, cita-se o primeiro seguido da expressão et alii (abreviada et al.). O D.O.I., quando disponível, deve ser inserido.

Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus.

Consultar a lista de periódicos indexados no Index Medicus publicada no seguinte endereço eletrônico: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>.

- Artigos de periódicos: Docherty JR. Subtypes of functional α_1 and α_2 adrenoceptors. Eur J Pharmacol . 1998;361(1):1-15. doi:10.3409/fb61_1-2.79

Martins MBG, Martins AR, Cavaleiro AJ, Telascrêa M. Caracterização biométrica e química da folha de *Mentha pulegium* x *spicata*(Lamiaceae). Rev Ciênc Farm. 2004;25(1):17-23.

Araujo N, Kohn A, Katz N. Activity of the artemether in experimental *Schistosomiasis mansoni*. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991;86(Suppl 2):185-188.

Yue WJ, You JQ, Mei JY. Effects of artemether on *Schistosoma japonicum* adult worms andova. Acta Pharmacol Sin. 1984;5(2 Pt 1):60-63.

- Artigo sem volume e número: Combes A. Etude d'excipients utilisés dans l' industrie pharmaceutique. STP Pharma 1989:766-790.

- Artigo sem autor: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editorial]. Br Med J Clin Res. 1981;283(6292):628.

Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence. Pediatrics. 2005;115(2 Suppl):519-617. DOI:10.1542/peds.2004-1441.

- Instituição como autor: DPPRG. Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension 2002;40(5):679-686.

- Instituição como autor e editor: BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 3ª ed. Brasília (DF); 1999.

NICARAGUA. Ministerio de Salud de Nicaragua. Política nacional de salud 1997-2002: descentralización y autonomia. Managua: Ministerio de Salud; 2002.p.42-9.

- Trabalho apresentado em congresso (deverão ser incluídos somente se o artigo não estiver disponível): Alencar LCE, Seidl EMF. Levantamento bibliográfico de estudos sobre doadoras de leite humano produzidos no Brasil. In: 2. Congresso Internacional de Bancos de Leite Humano. 2005. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kay SV, editors. Indoor air and human Health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium. 1984 Oct 29-31; Knoxville, TN. Chelsea, MI: Lewis, 1985:69-78.

- Livros: Goodman LS. The pharmacological basis of therapeutics. 2nd. ed. New York: Macmillan. 1955.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th. ed. Chicago: McGraw-Hill. 2006.

- Capítulos de livros: Laurenti R. A medida das doenças. In: Forattini OP. Ecologia, epidemiologia e sociedade. São Paulo: Artes Médicas. 1992. p.369-98.

Fisberg RM, Marchioni D, Slater B. Avaliação da dieta em grupos populacionais [on-line]. In: Usos e aplicações das Dietary Reference Intakes – DRIs ILSI/SBAN; 2001. Disponível em: <http://www.sban.com.br/educ/pesq/LIVRO-DRI-ILSI.pdf>.

- Editores, Compiladores: Dienner HC, Wilkinson M, editors. Drug induced headache. New York: Springer-Verlag. 1988.

- Livro em CD-ROM: Martindale: the complete drug reference [CD-ROM]. Englewood, CO: Micromedex. 1999. Based on: Parfitt K, editor.

Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 1999. International Healthcare Series.

- Dissertação e Tese (somente deverão ser incluídas se o artigo não estiver disponível): Moraes EP. Envelhecimento no meio rural: condições de vida, saúde e apoio dos idosos mais velhos de Encruzilhada do Sul, RS. [Tese]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo. 2007.

Chorilli M. Desenvolvimento e caracterização de lipossomas contendo cafeína veiculados em géis hidrofílicos: estudos de estabilidade e liberação in vitro [Dissertação]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP. 2004.

- Documentos legais, Leis publicadas: BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 27, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - SNGPC estabelece a implantação do módulo para drogarias e farmácias e dá outras providências. Diário Oficial da União, nº 63, 2 de abril de 2007. Seção 1. p. 62-4.

SP. São Paulo (Estado). Decreto no 42.822, de 20 de janeiro de 1998. Lex: coletânea de legislação e jurisprudência, São Paulo, 1998; 62(3): 217-220.

PMSP. Prefeitura Municipal de São Paulo. Lei Municipal no. 12.623, de 6 de maio de 1998. Proíbe a comercialização de água mineral com teor de flúor acima de 0,8 mg/l no município e dá outras providências. Diário Oficial do Município. 13 maio 1998.

Projetos de lei: Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sect. (1995). Código de regulamentações federais Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Patente: Harred JF, Knight AR, McIntyre JS, inventors. Dow Chemical Company, assignee. Expoxidation process. US patent 3,654,317. 1972 Apr 4.

- Software: Hintze JL. NCSS: statistical system for Windows. Version 2001. Kaysville, UT: Number Cruncher Statistical Systems; 2002. Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

EPI Info: a data base and statistics program for public health professionals Version 3.2.2. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2005. [cited 2006 May 30].

Available from: <http://www.cdc.gov/epiinfo/biblio.htm> • website Health on the net foundation.

Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites.

[cited 1998 June 30]. Available from: <http://www.hon.ch/Conduct.html>. Hoffman DL. St

John's Wort. 1995; [4 screens]. [cited 1998 July 16]. Available

from: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedica/stjohns.htm>.

Preparação de Artigo de Revisão e notas técnicas: Essas contribuições seguem estilo livre segundo os criterios dos autores, *exceto quanto à formatação das referências e citações*.

O artigo de revisão deve conter uma revisão crítica de assunto atual e relevante com base em artigos publicados e em resultados do autor. Deve apresentar resumo na língua em que estiver redigido e um Abstract quando redigido em português ou espanhol.

A nota técnica deve conter a aplicação de uma técnica a uma análise específica ou conter análise objetiva sobre uma política pública ou programa de governo, propondo alternativas para a superação de eventuais gargalos, problemas técnicos, etc.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS.

Infarma - Ciências Farmacêuticas segue as recomendações do *Committee on Publication Ethics* (COPE). As Diretrizes do COPE estimulam e incentivam a conduta ética de editores e autores, incentivando a identificação ativa de plágio, mal prática editorial e na pesquisa, fraudes, possíveis violações de ética, dentre outros. Infarma - Ciências Farmacêuticas recomenda que Autores e Editores acessem o site <http://publicationethics.org>, onde podem ser encontradas informações úteis sobre ética em pesquisa e em publicações.

Citações bibliográficas no texto: Devem ser numeradas na ordem de citação utilizando o formato (número).

Ilustrações Figuras: Fotografias, gráficos, mapas ou ilustrações devem ser apresentadas embebidas no texto ou em folhas separadas, no final do manuscrito, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos seguindo a ordem em que aparecem no texto (Os locais aproximados das figuras deverão ser indicados no texto). As legendas correspondentes deverão ser claras, concisas e auto-explicativas. Para figuras e fotografias deverão ser encaminhadas cópias digitalizadas em formato jpg ou tif, com resolução mínima de 300 dpi. Deverão estar em arquivos separados e não inseridas no texto.

Tabelas: Podem ser colocadas no final do manuscrito ou embebidas no texto. Devem complementar e não duplicar as informações do texto. Devem ser auto-explicativas. Elas devem ser numeradas em algarismos arábicos. Um título breve e autoexplicativo deve constar no alto de cada tabela.

Ética: Os pesquisadores que utilizarem em seus trabalhos experimentos com seres humanos, material biológico humano ou animais, devem observar as normas vigentes editadas pelos órgãos oficiais. **Os trabalhos que envolvem experimentos que necessitam de avaliação do Comitê de Ética deverão ser acompanhados de cópia do parecer favorável.**

Os manuscritos que não estiverem redigidos de acordo com as Instruções aos autores não serão analisados.

Sugere-se que autores submetam os manuscritos, previamente à submissão, a programas de detecção de plágio

Critérios de autoria: A autoria confere crédito e tem importantes implicações acadêmicas, sociais e financeiras. A autoria também implica responsabilidade pelo trabalho publicado. As seguintes recomendações destinam-se a garantir que os contribuintes que fizeram contribuições intelectuais substanciais para um documento recebem crédito como autores, mas também os contribuintes creditados à medida que os autores entendem seu papel em assumir a responsabilidade e ser justificável no manuscrito a ser publicado.

O autor correspondente é aquele que assume a responsabilidade principal pela comunicação com a revista durante a submissão, processo de revisão pelos pares e processo de publicação. É o autor que garante que todos os requisitos administrativos do jornal, como o fornecimento de detalhes de autoria, registro de documentação e aprovação do comitê de ética, e recolhimento de formulários e declarações de conflito de interesse, sejam devidamente preenchidos.

Infarma - Ciências Farmacêuticas recomenda que a autoria seja baseada nos seguintes critérios:

1. Contribuições substanciais para a concepção ou planejamento do trabalho; Ou a aquisição, análise ou interpretação de dados para o trabalho.
2. Redação do trabalho ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.
3. Aprovação da versão final a ser submetida à publicação.
4. O termo de concordância é responsável por todos os aspectos do trabalho para garantir que as questões relacionadas à precisão ou integridade qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas.

Infarma - Ciências Farmacêuticas recomenda que a designação dos autores seja baseada nos seguintes critérios:

1. Todos os autores devem atender a todos os critérios de autoria e, todos aqueles que atenderem aos critérios devem ser identificados como autores.
2. Aqueles que não cumprem os quatro critérios devem ser reconhecidos em agradecimentos.
3. Esses critérios de autoria destinam-se a reservar o status de autoria para aqueles que merecem o crédito e podem assumir a responsabilidade pelo trabalho.
4. Os indivíduos que conduzem o trabalho são responsáveis por identificar quem cumpre esses critérios e, idealmente, deve fazê-lo ao planejar o trabalho, fazendo modificações apropriadas na medida em que o trabalho se desenvolve.

O manuscrito será avaliado por ao menos 3 avaliadores independentes, que emitirão sua opinião. Contudo os editores reservam o direito de tomar a decisão final e proceder qualquer modificação necessária para ajustar o manuscrito ao estilo de Infarma - Ciências Farmacêuticas.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a 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.

1. Os autores leram e seguiram estritamente as Diretrizes para autores de Infarma - Ciências Farmacêuticas
2. A contribuição é original e inédita, não foi publicada ou não está sendo avaliada para publicação por outra revista
3. O arquivo da submissão está em formato .doc, .docx ou .RTF.
4. URL ou D.O.I. para as referências foram informados quando possível.
5. O texto está em espaço duplo; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado
6. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Orientações para Submissão, na página Sobre a Revista.
7. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a avaliação pelos pares cega](#) foram seguidas.
8. Na carta ao Editor foram incluídos 3 nomes com os respectivos email de contato, como sugestão de avaliadores com expertise para analisar o manuscrito. Os avaliadores sugeridos devem ser pesquisadores com produção científica qualificada e que tenham publicado em periódicos avaliados por pares nos últimos três anos.
9. Se pertinente, em material e método foi informado o número do protocolo de aprovação por comitê de ética

10. Os metadados estão completamente preenchidos, com o endereço completo da instituição de cada autor

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a 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.

1. Os autores leram e seguiram estritamente as Diretrizes para autores de Infarma - Ciências Farmacêuticas
2. A contribuição é original e inédita, não foi publicada ou não está sendo avaliada para publicação por outra revista
3. O arquivo da submissão está em formato .doc, .docx ou .RTF.
4. URLs para as referências foram informadas quando possível.
5. O texto está em espaço duplo; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL)
6. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na página Sobre a Revista.
7. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a avaliação pelos pares cega](#) foram seguidas.
8. Na carta ao Editor foram incluídos 3 nomes com os respectivos emails de contato, como sugestão de avaliadores com expertise para analisar o manuscrito.
9. Se pertinente, em material e método foi informado o número do protocolo de aprovação por comitê de ética

10. Os metadados estão completamente preenchidos, com o endereço completo da instituição de origem de cada autor
11. Na lista de referências bibliográficas foi incluído o D.O.I. para aquelas publicações para as quais esse item esteja disponível

Declaração de Direito Autoral

Autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos:

1. Autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob a Licença Creative Commons Attribution que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista.
2. Autores têm autorização para assumir contratos adicionais separadamente, para distribuição não-exclusiva da versão do trabalho publicada nesta revista (ex.: publicar em repositório institucional ou como capítulo de livro), com reconhecimento de autoria e publicação inicial nesta revista.
3. Autores têm permissão e são estimulados a publicar e distribuir seu trabalho online (ex.: em repositórios institucionais ou na sua página pessoal) a qualquer ponto antes ou durante o processo editorial, já que isso pode gerar alterações produtivas, bem como aumentar o impacto e a citação do trabalho publicado (Veja [O Efeito do Acesso Livre](#)).

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesse periódico serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.