

ESTUDO DA ESTABILIDADE ACELERADA DE SOLUÇÃO ORAL DE PARACETAMOL 200mg/mL, DISTRIBUÍDA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS

ACCELERATED STABILITY STUDY OF ORAL SOLUTION OF PARACETAMOL DISTRIBUTED IN THE SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

Gabriela Niero dos Santos¹, Cícera Cristina Vidal Aragão² e Cássia Maria Furlan³

¹ Graduada no curso de Farmácia da Universidade Municipal de São Caetano do Sul - USCS.

² Farmacêutica responsável pela Farmácia-Escola da Universidade Municipal de São Caetano do Sul - FarmaUSCS.

³ Mestre em Farmácia, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo - FCF/USP; docente do curso de Farmácia da Universidade Municipal de São Caetano do Sul - USCS.

RESUMO

O paracetamol é um fármaco de ação analgésica e antipirética, obtido através da metabolização da fenacetina, um analgésico derivado do alcatrão. Seu mecanismo de ação consiste em inibir a enzima responsável pela síntese de prostaglandina no cérebro, reduzindo a febre e induzindo a analgesia. O objetivo desse trabalho foi avaliar as possíveis alterações físicas e químicas da solução de paracetamol distribuída pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do estudo de estabilidade acelerada. Cada amostra foi armazenada em condições ambientais diferentes e foi analisada no momento inicial, após 60 dias e após 90 dias. As amostras foram examinadas segundo a *Farmacopeia brasileira*, quarta edição, nos requisitos de aspecto, pH e doseamento. Através do referido estudo, foi possível verificar que o método de espectrofotometria em UV não é recomendado para estudos de estabilidade térmica de solução de paracetamol, por sofrer interferência de seu produto de degradação.

Palavras-chave: paracetamol, solução oral, estabilidade acelerada.

ABSTRACT

The paracetamol is a drug of analgesic and antipyretic action, obtained through the metabolism of phenacetin, a painkiller derived from tar. Its mechanism of action is to inhibit the enzyme responsible for the synthesis of prostaglandin in the brain, reducing fever and inducing the analgesia. The aim of this study was to evaluate the possible physical and chemical changes of the solution of paracetamol distributed by the Sistema Único de Saúde (SUS) through the accelerated stability study. Each sample was stored in different environmental conditions and was analysed in the initial moment, after 60 days and after 90 days. The samples were analysed according to *Farmacopéia Brasileira* 4th edition in respect of requirements, pH and determination. Through the study it was possible to verify that spectrophotometric in UV is not recommended for studies of thermal stability of solution of paracetamol, for interference from its degradation product.

Keywords: paracetamol, oral solution, accelerated stability.

I. INTRODUÇÃO

O paracetamol, também denominado acetaminofeno ou n-acetil-p-aminofenol, é um fármaco de ação analgésica e antipirética, obtido através da metabolização da fenacetina, um analgésico derivado do alcatrão (ROBERTS II & MORROW, 2003; SUAREZ, VIEIRA & FATIBELLO-FILHO, 2005). Esse fármaco, considerado o analgésico mais vendido no País (SUAREZ, VIEIRA & FATIBELLO-FILHO, 2005), é altamente utilizado como analgésico caseiro e pode ser adquirido sem prescrição médica (ROBERTS II & MORROW, 2003). Segundo uma pesquisa realizada em Porto Alegre, o paracetamol é o antitérmico mais utilizado em crianças no estado febril (SUKIENNIK *et al.*, 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. No entanto, o paracetamol é desprovido de uma grande atividade anti-inflamatória por ter uma fraca ação inibitória nas prostaglandinas (ROBERTS II & MORROW, 2003; COELHO, 2002). O paracetamol pode ser utilizado em situações nas quais os salicilatos e os anti-inflamatórios não esteroidais são contraindicados, como em casos de úlcera, por exemplo, pois provocam uma irritação na mucosa gástrica, reação adversa que não ocorre com o paracetamol (ROBERTS II & MORROW, 2003; GARCÍA, RUBIO & ALIAGA, 2002). Estudos revelam que o paracetamol, durante o período gestacional, não induz à teratogenia nem influencia o crescimento fetal, podendo também ser utilizado com segurança ao longo do período de amamentação (LEVY, 2005).

A dosagem oral convencional do paracetamol é de 325mg a 1.000mg, não devendo ultrapassar 4.000mg ao dia (ROBERTS II & MORROW, 2003; ROMERO-RUIZ *et al.*, 2006). Doses excessivas de paracetamol, como o uso de 10g a 15g em uma única dose, por exemplo, ocasionam efeito hepatotóxico, podendo levar a uma insuficiência hepática ou, até mesmo, à necessidade de um transplante hepático (ROMERO-RUIZ *et al.*, 2006; MARCOLIN, CANTARELLI & GARCIA JUNIOR, 2004; SOZA R., 2004).

O paracetamol apresenta-se nas seguintes formas farmacêuticas: comprimidos, cápsulas, drágeas, supositórios, elixires, xaropes e soluções para administração em forma de gotas (COELHO, 2002; CORRÊA, BUENO & HANAI, 1989; CORRÊA & BUENO, 1993).

Segundo o *Dicionário de especialidades farmacêuticas* (DEF), de 2006/2007, existem 61 especialidades farmacêuticas no mercado contendo paracetamol, sem

considerar aquelas que apresentam o fármaco associado a outras substâncias ativas. Desse total, 18 encontram-se na forma farmacêutica líquida (JBM, 2006).

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 (CORRÊA, BUENO & HANAI, 1989; CORRÊA & BUENO, 1993). 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).

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 Brasil 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).

Diante dessa variedade de tipos de medicamentos com o mesmo princípio ativo e a mesma dosagem, é importante assegurar que esses produtos apresentem eficácia terapêutica e segurança, independentemente da marca ou do laboratório produtor (CASTRO *et al.*, 2005). Para garantir que os medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico sejam seguros e eficazes, aumentando assim a qualidade de vida da população, é necessário que estes medicamentos sigam todas as normas técnicas para a produção e o controle de qualidade, com todos os procedimentos validados (OLIVEIRA, LABRA & BERMUDEZ, 2006). Além dos ensaios para aprovação, todos os medicamentos devem passar também por estudos de estabilidade, conforme determinado pela Resolução n. 01, de 29 de julho de 2005. Segundo esta resolução, que rege as normas para o estudo de estabilidade de medicamentos, existem três tipos de estudos de estabilidade, que são importantes para garantir medicamentos de qualidade, quais sejam: estudo de estabilidade acelerada, estudo de estabilidade de longa duração e estudo de estabilidade prolongada (BRASIL, 2007).

O estudo de estabilidade acelerada consiste em um estudo projetado para prever o prazo de validade dos medicamentos, o qual acelera as degradações químicas ou as alterações físicas, submetendo o produto a condições forçadas de armazenamento. O estudo de estabilidade acelerado visa a obter um prazo de validade provisório dos produtos farmacêuticos, que só é comprovado com a realização do estudo de estabilidade de longa duração (BRASIL, 2007; MANFIO *et al.*, 2007).

O estudo de estabilidade de longa duração visa a avaliar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um medicamento durante e, opcionalmente, após o prazo de validade. Com os resultados obtidos no estudo de estabilidade acelerada e no estudo de estabilidade de longa duração, é possível avaliar as possíveis alterações químicas e físicas prolongadas em condições não aceleradas e verificar as condições do medicamento após o impacto de curtas exposições a condições ideais de armazenamento e transporte, estabelecidas no rótulo do medicamento (BRASIL, 2007).

O estudo de estabilidade de acompanhamento tem por objetivo verificar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas, conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

A estabilidade de produtos farmacêuticos pode ser afetada por inúmeros fatores ambientais, como temperatura, luz e umidade, além de outros fatores relacionados ao próprio produto como as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes, do material de acondicionamento e do material de embalagem, por exemplo. Essas possíveis alterações podem ser detectadas através de alterações na cor, nas propriedades organolépticas, no teor e na formação de precipitado, dentre outros aspectos (BRASIL, 2007; MANFIO *et al.*, 2007; SERAFIM *et al.*, 2007).

Com isso, o objetivo desse trabalho foi avaliar possíveis alterações físicas e químicas da solução de paracetamol distribuída na rede pública, por meio do estudo de estabilidade acelerada.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Material

Especialidade farmacêutica

Amostra: solução oral de paracetamol 200mg/mL (similar).

Lote: L0215.

Fabricação: janeiro de 2007.

Validade: janeiro de 2009.

2.2. Métodos

Os ensaios foram realizados no laboratório de Controle de Qualidade da Farmácia-Escola da Universidade Municipal de São Caetano do Sul (FarmaUSCS).

Seleção da amostra

As amostras, em número de quatro unidades, foram adquiridas na rede pública, tendo como critério de seleção o lote atual de distribuição com data de fabricação em 2007, dentro do prazo de validade.

Estudo de estabilidade acelerada

A elaboração do protocolo de estabilidade seguiu as orientações constantes na Resolução n. 01, de 29 de julho de 2005, no que se refere às condições, aos prazos e aos ensaios. Cada unidade da amostra foi armazenada sob diferentes condições: geladeira Electrolux do Brasil S/A[®], modelo RDE 30, a uma temperatura de 4°C a 8°C; temperatura ambiente protegida da luz solar; temperatura ambiente exposta à luz solar; e estufa Nova Ética[®], modelo 400/2ND, ajustada a 40°C. Conforme preconizado para o estudo de estabilidade acelerada, cada unidade da amostra foi analisada no momento inicial (T_0), após 60 dias e após 90 dias.

Ensaio físico-químicos

Em cada período de tempo, foram realizados os seguintes ensaios: aspecto, pH e doseamento, segundo metodologia constante na *Farmacopeia brasileira*, quarta edição (ANVISA, 2001).

■ **Aspecto:** as amostras foram avaliadas conforme as suas características organolépticas, como cor, odor, forma e aparência.

■ **pH:** foi realizada leitura direta da solução em pHmetro Marte[®], modelo MB-10, previamente calibrado com solução tampão de pH 7,0 e de pH 4,0.

■ **Doseamento:** foi transferido volume equivalente a 0,1g de paracetamol da solução oral estudada para um balão volumétrico de 100mL. Em seguida, completou-se o volume com metanol e a mistura foi homogeneizada. Posteriormente, foi transferido 1mL da solução resultante para um balão volumétrico de 100mL, adicionou-se 1mL de ácido clorídrico 0,1M, completou-se o volume com metanol e, novamente, homogeneizou-se a solução. Na sequência, em espectrofotômetro da marca Bel Equipamentos Analíticos Ltda.[®], modelo Bel 2000UV, foi verificada a absorbância da solução resultante em 249nm, utilizando-se solução metanólica de ácido clorídrico 0,1M para o ajuste do zero. Com a leitura obtida, foi possível calcular a concentração de paracetamol na solução oral. Os cálculos foram realizados considerando-se $A (1\% = 1\text{cm}) = 880$, em 249nm.

3. RESULTADOS

Os resultados dos testes de aspecto, pH e doseamento do princípio ativo (teor) da solução oral de paracetamol 200mg/mL estão expostos nos Quadros I a 4, para cada condição ambiental monitorada.

Quadro I: Condições de estudo e resultados da amostra armazenada em geladeira

Identificação do produto: Solução de paracetamol 200 mg/mL				
Lote: L0215		Fabricação: janeiro de 2007		Validade: janeiro de 2009
Data T_0 : 06 de maio de 2008				
Condição ambiental submetida: geladeira				
Embalagem primária: frasco conta-gotas de polietileno leitoso				
Tempo	Aspecto	pH	Absorbância	Doseamento
Início (T_0)	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,72	0,978	111,14%
60 dias	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,40	0,720	95,82%
90 dias	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,36	0,825	93,75%

Quadro 2: Condições de estudo e resultados da amostra armazenada em temperatura ambiente, protegida da luz solar

Identificação do produto: Solução de paracetamol Lote: L0215 Fabricação: janeiro de 2007 Validade: janeiro de 2009 Data T ₀ : 06 de maio de 2008 Condição ambiental submetida: ambiente protegido da luz solar Embalagem primária: frasco conta-gotas de polietileno leitoso				
Tempo	Aspecto	pH	Absorbância	Doseamento
Início (T ₀)	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,72	0,978	111,14%
60 dias	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,20	0,721	81,93%
90 dias	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,14	0,700	79,55%

Quadro 3: Condições de estudo e resultados da amostra armazenada em temperatura ambiente, exposta à luz solar

Identificação do produto: Solução de paracetamol Lote: L0215 Fabricação: janeiro de 2007 Validade: janeiro de 2009 Data T ₀ : 06 de maio de 2008 Condição ambiental submetida: ambiente exposto à luz solar Embalagem primária: frasco conta-gotas de polietileno leitoso				
Tempo	Aspecto	pH	Absorbância	Doseamento
Início (T ₀)	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,72	0,978	111,14%
60 dias	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,42	0,744	84,55%
90 dias	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,38	0,729	82,84%

Quadro 4: Condições de estudo e resultados da amostra armazenada em estufa ajustada a 40°C

Identificação do produto: Solução de paracetamol Lote: L0215 Fabricação: janeiro de 2007 Validade: janeiro de 2009 Data T ₀ : 06 de maio de 2008 Condição ambiental submetida: estufa a 40°C Embalagem primária: frasco conta-gotas de polietileno leitoso				
Tempo	Aspecto	pH	Absorbância	Doseamento
Início (T ₀)	Líquido viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,72	0,978	111,14%
60 dias	Líquido levemente viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,64	0,802	91,14%
90 dias	Líquido levemente viscoso, límpido, transparente, cor amarelo-ouro. Inodoro. Sabor característico amargo.	5,59	0,782	88,86%

Nos Gráficos 1 e 2, apresentados a seguir, estão representadas as variações observadas em cada um dos parâmetros ensaiados de pH e doseamento, no período de tempo analisado.

Gráfico 1: Variação sofrida pelo pH da solução de paracetamol, armazenada em diferentes condições ambientais e nos períodos de tempo analisados

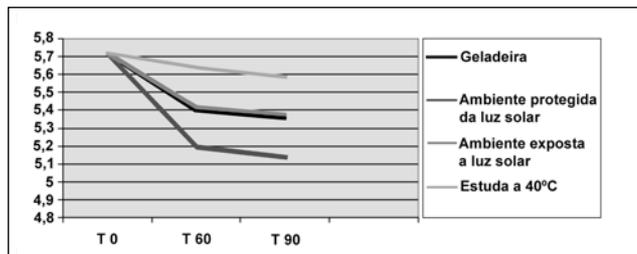
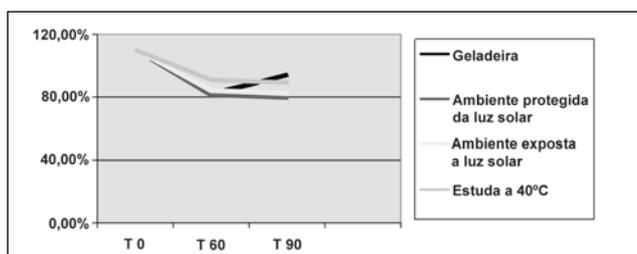


Gráfico 2: Variação sofrida pelo teor da solução de paracetamol, armazenada em diferentes condições ambientais e nos períodos de tempo analisados



4. DISCUSSÃO

Conforme a especificação constante na *Farmacopeia brasileira*, quarta edição (ANVISA, 2001), é considerado aprovado um medicamento constituído por solução oral de paracetamol quando este estiver com o teor entre 90 e 110%. Portanto, nos ensaios realizados, a amostra testada em T₀ estava em conformidade com os parâmetros exigidos.

Em estudos realizados sobre a estabilidade térmica do paracetamol, este fármaco é conhecidamente degradado em *p*-aminofenol e ácido acético. No entanto, a adição de um adjuvante com a finalidade antioxidante deve garantir a segurança da formulação, pois reduz os produtos de degradação (CORRÊA, BUENO & HANAI, 1989; CORRÊA & BUENO, 1993).

Nos ensaios realizados nesse estudo, não foram observadas alterações nas características organolépticas das amostras em nenhuma das condições testadas, mantendo seu aspecto inalterado, apenas com uma leve redução da viscosidade na amostra armazenada em estufa (Quadros 1 a 4).

Quanto ao pH, houve decréscimo em todas as condições ambientais, conforme observado no Gráfico 1, mas os valores finais ainda se mantiveram dentro do

limite normalmente aceito nas especificações farmacopeicas do produto em solução, que é de 3,8 a 6,1, pelo fato de este fármaco ser mais estável em pH ácido, não evidenciando degradação da amostra (ANVISA, 2001).

Os teores sofreram redução abaixo do limite mínimo especificado (90%) a partir de 60 dias para as seguintes condições: temperatura ambiente, amostra protegida da luz solar; e temperatura ambiente, amostra exposta à luz solar. Esses resultados vêm de acordo com considerações aceitas em formulações magistrais de paracetamol. Medicamentos manipulados são considerados preparações extemporâneas, de uso mais imediato e, nesses casos, produtos contendo água em sua composição, como é o caso da solução de paracetamol, possuem uma validade presumível de dois meses (FERREIRA, 2002). No entanto, a amostra testada é considerada produto industrializado, devendo ser capaz de manter sua estabilidade até o momento final de seu prazo de validade, que era de 24 meses.

Os valores mais elevados para as amostras armazenadas em estufa em T₆₀ (Quadro 4) devem-se, possivelmente, à presença de pequenas concentrações de *p*-aminofenol, que não implicariam alterações físicas perceptíveis no produto, que são representadas pela alteração da coloração da solução para róseo, mas estariam interferindo no pico de absorção do paracetamol, conforme observado também por Correa, Bueno & Hanai (1989) e por Correa & Bueno (1993). Segundo estes autores, a interferência exercida pelos produtos de degradação do paracetamol, em análises pelo método espectrofotométrico em UV, torna-se um empecilho para a realização de estudos de estabilidade térmica desse fármaco em solução, embora seja uma metodologia constante da farmacopeia para o doseamento do produto farmacêutico (CORRÊA, BUENO & HANAI, 1989; CORRÊA & BUENO, 1993). Procurando métodos alternativos para solucionar esse problema, Correa, Bueno & Hanai (1989) propuseram a aplicação inicial de cromatografia em camada delgada para o isolamento do paracetamol, com posterior doseamento em espectrofotometria, técnica que se mostrou excessivamente trabalhosa, mas satisfatória no propósito desejado.

A partir dos resultados de doseamento em T₉₀, todas as amostras demonstraram instabilidade química, estando em não conformidade com as exigências legais, exceto a armazenada em geladeira, a qual manteve teor acima de 90% (Gráfico 2), que é o mínimo exigido pela *Farmacopeia brasileira* (BRASIL, 2007; ANVISA, 2001).

O teor mais baixo em T_{60} da amostra armazenada em geladeira (Quadro 1) pode ser considerado um erro analítico, uma vez que o aparelho no qual estava sendo realizado o doseamento apresentou, nessa fase, problemas técnicos, necessitando de nova calibração.

No entanto, esses valores precisariam ser confirmados por intermédio de ensaios complementares, uma vez que a literatura já evidencia a falta de reprodutibilidade e de confiança no método por espectrofotometria em UV para avaliação da estabilidade térmica de solução de paracetamol, devido à presença do *p*-aminofenol (CORRÊA, BUENO & HANAI, 1989; CORRÊA & BUENO, 1993), fato que pôde ser observado também nesse estudo.

Outro fator importante a ser considerado é que os cálculos foram realizados com base em valores teóricos (da absorvância específica referenciada, ou seja, $A_{1\text{cm}}^{1\%}$), que não permitem a correção dos possíveis erros inerentes ao equipamento, como ocorreria com a utilização de padrões farmacopeicos. Esses pa-

drões oferecem leituras nas mesmas condições das amostras, minimizando os erros do processo analítico.

5. CONCLUSÃO

Embora a metodologia oficial preconize a utilização de espectrofotometria UV para o doseamento de solução de paracetamol, em se tratando de estudos de estabilidade térmica, este método precisa ser validado diante de diferentes condições e formulações, uma vez que, na literatura, há informações que atestam a interferência de produtos de degradação, em especial *p*-aminofenol, nas leituras reais das concentrações do paracetamol.

O produto analisado demonstrou-se estável apenas na amostra armazenada em geladeira, que manteve teores de paracetamol dentro dos limites farmacopeicos após 90 dias de teste. No entanto, estudos complementares, que eliminem a interferência do produto de degradação, são necessários para confirmação dos resultados.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Farmacopeia brasileira*. Parte II. 4. ed. Fascículo 3. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 167.2.

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 julho de 2007.

_____. *Resolução n. 01, de 29 de julho de 2005*. Autoriza, *ad referendum*, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Anvisa, 2007. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>>. Acesso em: 08 de julho de 2007.

CASTRO, Whocely V. de; OLIVEIRA, Marcelo Antônio de; NUNAN, Elzírnia de A. & CAMPOS, Lígia Maria M. de. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastrorresistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 86, n. 1, p. 45-50, Rio de Janeiro, 2005.

COELHO, W. A. Analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. In: SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 6. ed. Rio

de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 441-442.

CORRÊA, Marcos Antonio & BUENO, José Hamilton 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, Marcos Antonio; BUENO, José Hamilton F. & HANAI, Leiko 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.

FERREIRA, Anderson de O. *Guia prático da Farmácia Magistral*. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002. p. 492.

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

FERRIÑO, P. Esquivel; SÁNCHEZ, T. Gallegos & TOTOTZINTLE, M. Jimenez. Comparación de los resultados de las pruebas de control de calidad en medicamentos: innovadores, genéricos intercambiáveis 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.htm>.

REFERÊNCIAS

- GARCÍA, Maria Teresa C.; RUBIO, Lourdes R. & ALIAGA, José Luís V. *Monografías farmacéuticas*. 2. ed. Alicante: Colegio Oficial de Farmaceuticos de La Provincia de Alicante, 2002. p. 754.
- JORNAL BRASILEIRO DE MEDICINA – JBM. *Dicionário de especialidades farmacêuticas (DEF)*. 35. ed. Rio de Janeiro: Epub, 2006. p. 112, 161, 193, 319, 356, 418, 446, 500, 603, 604, 718, 752, 770, 778 e 781.
- LEVY, Roger A. O uso de drogas antirreumáticas na gravidez. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 45, n. 3, p. 124-133, São Paulo, maio/junho, 2005.
- MANFIO, Josélia L.; DAL'MASO, Alexandre; PUGENS, Ana Maria; BRUM JUNIOR, Liberato & STEPPE, Martin. Determinação do prazo de validade do medicamento carbocisteína xarope através do método de Arrhenius. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 4, p. 563-570, São Paulo, outubro/dezembro, 2007.
- MARCOLIN, Marco Antônio; CANTARELLI, Maria da Graça & GARCIA JUNIOR, Manoel. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 31, n. 2, p. 70-81, São Paulo, 2004.
- MOLINARI, Giovani José D. P.; MOREIRA, Paulo Celso dos S. & CONTERNO, Lucieni 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, Wuelton M.; MELO, Gisely C. de; MASSUNARI, Gustavo K.; HÜBNER, Dirce V. & TASCIA, Raquel 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.
- OLIVEIRA, Egléubia A. de; LABRA, Maria Eliana & BERMUDEZ, Jorge. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 22, n. 11, p. 2.379-2.389, Rio de Janeiro, novembro, 2006.
- PITA, Nilson O. G.; PRATES, Érika de Cássia & FERRAZ, Humberto 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.
- ROBERTS II, L. Jackson & MORROW, Jason D. Analgésicos-antipiréticos, agentes antiinflamatórios e fármacos utilizados no tratamento da gota. In: HARDMAN, Joel G.; LIMBIRD, Lee E. & GILMAN, Alfred G. (Eds.). *Goodman & Gilman's – As bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 529-530.
- ROMERO-RUIZ, Manuel M.; HERRERO-CLIMENT, Mariano; TORRES-LAGARES, Daniel & GUTIÉRREZ-PÉREZ, José Luís. Protocolo de control del dolor y la inflamación postquirúrgica. Una aproximación racional. RCOE – *Revista del Consejo de Odontólogos y Estomatólogos*, v. 11, n. 2, p. 205-215, Madrid, marzo/abril, 2006.
- RUMEL, Davi; NISHIOKA, Sérgio de A. & SANTOS, Adélia Aparecida 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.
- SERAFIM, Eliana O. P.; DEL VECCHIO, Adriana; GOMES, Juliana; MIRANDA, Aline; MORENO, Andréia de H.; LOFFREDO, Leonor M. de C.; SALGADO, Hérida R. N. & CHUNG, Man C. Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 1, p. 127-135, São Paulo, janeiro/março, 2007.
- SOZA R., Alejandro. Hepatitis tóxica: acetaminofeno y otras. *Revista Gastroenterología Latinoamericana*, v. 15, n. 2, p. 158-162, Santiago, 2004.
- SUAREZ, Willian T.; VIEIRA, Heberth J. & FATIBELLO-FILHO, Orlando. Determinação de paracetamol em produtos farmacêuticos empregando um sistema de análise em fluxo com geração de ácido nitroso. *Revista Eclética Química*, v. 30, n. 1, p. 21-28, São Paulo, 2005.
- SUKIENNIK, Ricardo; HALPERN, Ricardo; MANICA, João Luiz L.; PLENTZ, Fernanda D.; BERGAMIN, Graziela; LOSS, Letícia; AYRES, Márcio Vinícius & DALPHIANE, Kátia P. Antitérmicos na emergência pediátrica: estamos usando a dosagem adequada? *Revista de Pediatria*, v. 28, n. 3, p. 175-183, São Paulo, 2006.

Endereço para correspondência:

Cássia Maria Furlan. E-mail: cassia.furlan@uscs.edu.br.