



FACULDADE ASSIS GURGACZ

A FACULDADE DA SUA VIDA

FACULDADE ASSIS GURGACZ

**ESTABILIDADE DE SUSPENSÕES EXTEMPORÂNEAS DE
AMOXICILINA COMERCIALIZADAS EM CASCAVEL – PR: ESTUDO
COMPARATIVO**

Cascavel

2013

THAIS REGINA CASAROLLI

**ESTABILIDADE DE SUSPENSÕES EXTEMPORÂNEAS DE
AMOXICILINA COMERCIALIZADAS EM CASCAVEL – PR: ESTUDO
COMPARATIVO**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado a Faculdade Assis Gurgacz,
FAG, Curso de Farmácia.

Prof. Orientador: Giovane Douglas
Zanin

**Cascavel
2013**

THAIS REGINA CASAROLLI

**ESTABILIDADE DE SUSPENSÕES EXTEMPORÂNEAS DE
AMOXICILINA COMERCIALIZADAS EM CASCAVEL – PR: ESTUDO
COMPARATIVO**

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

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. Giovane Douglas Zanin

Prof. Me. Leyde Dayane de Peder

Prof. Me. Yara Jamal

Cascavel, 01 de Novembro de 2013.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram e incentivaram a lutar pela realização dos meus sonhos e jamais fraquejar. Pelo exemplo de caráter que possuem e pela educação maravilhosa que me proporcionaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por estar sempre presente em minha vida. Iluminando e guiando meus passos. Por me conceder uma família maravilhosa e me abençoar com oportunidades de crescimento.

Aos meus pais Lia e Leomar, pelos sábios conselhos que me deram em toda minha trajetória, para nunca desanimar. Por sempre acreditaram em meu potencial, e me apoiaram nas diversas decisões impostas ao meu caminho. Minha eterna gratidão pela educação que me proporcionaram, bem como pelo exemplo de vida, dignidade e honestidade que sempre repassaram.

A minha irmã Leticia, por sempre me ouvir quando precisei desabafar, pelas palavras de incentivo e motivação, torcendo juntamente comigo a cada conquista.

A minhas avó Elodi e Célia, pelo amor, carinho e sabedoria. Pelas orações, que me fortaleceram a cada dia.

Ao meu namorado Cristhian, pelas diversas vezes que compreendeu meu nervosismo, minha ansiedade e minhas angústias e manteve-se sereno, paciente, acalmando-me nesses momentos difíceis. Obrigada por alegrar meus dias, pelo amor, carinho e atenção.

Meu orientador, Giovane, por sempre me ajudar, esclarecendo dúvidas, pela atenção, confiança e paciência. Sempre acreditou que este trabalho iria dar certo, mesmo nos momentos de aflição e dificuldade. Obrigada por sempre me incentivar e acreditar na minha capacidade. Pelos ensinamentos de responsabilidade e caráter que levarei para resto da vida.

As minhas amigas Monise, Fernanda, Yáskara e Rafaela, minhas confidentes e conselheiras. Por estarem sempre presentes, tanto nos momentos felizes como

difíceis. Fazendo com que essa trajetória seja mais alegre e divertida. Quero cultivar essa grande amizade para sempre, estarão em meu coração.

Pelas técnicas de laboratório, Bruna e Larissa, pela atenção, apoio e motivação durante os momentos difíceis da realização dos testes.

Enfim, a todos que colaboraram em minha pesquisa de forma direta ou indireta.

Sumário

1. REVISÃO DA LITERATURA	7
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
2. ARTIGO	36
NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA.....	49

1. REVISÃO DE LITERATURA

ANTIBIÓTICOS

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados de acordo com a sua potência. Os antibióticos bactericidas causam a morte da bactéria, e os bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (WALSH, 2003).

Segundo Haraguchi (2013), os antibióticos constituem a classe de medicamentos mais prescritos. Eles são empregados com diversas finalidades nas infecções e profilaxia de infecções. Porém, devido a fatores como, prescrição inadequada de antimicrobianos; uso abusivo ou indiscriminado destes fármacos; globalização, facilitando a transmissão de patógenos resistentes; falta de um sistema efetivo de vigilância epidemiológica de resistência bacteriana, propiciaram o desenvolvimento de cepas resistentes de diversos microrganismos patogênicos aos antimicrobianos.

Sendo assim a resistência bacteriana gerou diversas consequências, tais como, o aumento do custo e do tempo de tratamento, a utilização de medicamentos mais caros e até mais tóxicos; aumento do tempo de hospitalização; isolamento do paciente; aumento da frequência e da gravidade das infecções hospitalares e aumento da taxa de mortalidade associada a este tipo de infecção (GURGEL & CARVALHO, 2008).

No entanto, de acordo com a RDC nº 20, de 5 de maio de 2011, que dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, afirma que os antimicrobianos devem ser comercializados apenas com receita médica e uma das vias deve ficar obrigatoriamente retida no estabelecimento. As prescrições médicas possuem validade de dez dias e devem estar escritas em letra legível e sem rasuras e conter nome do remédio ou da substância, dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade, posologia, dados completos do paciente, além de nome, registro profissional e endereço completo com telefone do médico, que deve assinar o documento. Todas as receitas devem, ainda, ser escrituradas, ou seja, ter suas

movimentações registradas no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC).

Segundo o diretor-presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o uso indiscriminado de antibióticos é um problema de saúde pública global. A idéia é que o controle sobre esses medicamentos seja feito de forma mais efetiva, contribuindo para o consumo racional desses produtos (PEDROTTI *et al.*, 2011).

Portanto é necessário conscientizar não só os profissionais da saúde, que pode viabilizar-se por meio da formação acadêmica voltada para o sentido de beneficiar e valorizar o homem enquanto paciente e usuário do medicamento, mas também das empresas envolvidas e as instituições públicas de atendimento à saúde. A utilização da forma correta do medicamento otimiza sua eficácia, segurança e diminui a necessidade de antibióticos mais potentes, conseqüentemente, minimiza os gastos com medicamentos e reduz a resistência bacteriana (FEITOSA, 2006).

AMOXICILINA

Histórico

A descoberta da penicilina, o primeiro antibiótico de utilidade clínica, ocorreu em setembro de 1928, quando Alexander Fleming estudava culturas de *Staphylococcus aureus*. Certo dia, Fleming observou que as culturas desta bactéria deixadas sobre uma bancada tinham-se contaminado por um fungo do ar e que ao redor do fungo contaminante não existia crescimento do estafilococo (PEREIRA & PITA, 2005; TAVARES, 2009).

O pesquisador estudou o fenômeno observado, verificando que o fungo pertencia ao gênero *Penicillium*, mais tarde identificado como o *P. notatum* (atualmente denominado *P. chrysogenum*), o qual produzia uma substância que, difundindo-se no meio de cultura, exercia efeito antimicrobiano sobre a bactéria ali presente. Constatou, ainda, que o composto não era tóxico para animais e que exercia atividade antibacteriana contra estreptococos, bacilo diftérico, gonococo e meningococo. Fleming denominou a tal substância como penicilina (TAVARES, 2009).

No entanto, a descoberta de Fleming não foi aproveitada de imediato, pois não havia tecnologia adequada para cultivar o fungo em grande quantidade, separar o antibiótico do meio de cultura e purificá-lo. Sendo assim o isolamento e a purificação

da penicilina foram efetuados apenas em 1940, por Howard Florey e Ernst Chain, na Universidade de Oxford. Depois de estudar as suas qualidades antibacterianas e a sua atoxicidade, foram realizados testes em humanos, cujos resultados comprovaram a sua eficácia. Em 1944 estava já desenvolvido um processo de fermentação, o qual disponibilizava uma produção em larga escala de penicilina (FREITAS, 2008).

Nessa época, a primeira penicilina comercializada custava valores dispendiosos por dose. Em 1959, o pesquisador Batchelor descobriu um intermediário biossintético, o ácido 6-aminopenicilâmico. Com isso, a obtenção da penicilina passou a ser semissintética, que reduziu significativamente os custos de comercialização (MENEGATTI *et al.*, 2001).

Em 1950, a família de antibióticos β -lactâmicos consistia em dois compostos com espectro de ação limitado: benzilpenicilina (penicilina G) e fenoximetilpenicilina (penicilina V). Estas penicilinas são chamadas naturais, pois resultam do processo fermentativo do fungo. Porém, a descoberta da penicilina semissintética foi o ponto de partida para o crescimento da família das penicilinas. Com o objetivo de se conseguir uma penicilina de largo espectro foi sintetizado em 1961, a ampicilina, e em 1971, a amoxicilina. Estas duas penicilinas, designadas de aminopenicilinas ou penicilinas semi-sintéticas, são muito semelhantes em termos estruturais e em espectro de ação, no entanto, a amoxicilina tem melhor absorção quando administrada via oral, atingindo concentrações duas vezes mais elevadas no sangue do que a ampicilina (FREITAS, 2008).

As indústrias farmacêuticas pioneiras na produção de penicilina nos Estados Unidos foram: Abbott Laboratories; Hoffmann-La Roche; Lederle Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck and Company; Davis and Company; Schenley Laboratories; E.R. Squibb and Sons; Upjohn Company; Winthrop Chemical Company; Reichel Laboratories. Desde os anos 50 até ao presente foi grande o investimento na penicilina, não só do ponto de vista químico-farmacêutico e clínico, mas também a nível de marketing e da sua comercialização (PEREIRA & PITA, 2005).

Estrutura molecular

A estrutura básica das penicilinas consiste em um anel tiazolidínico ligado a um anel β -lactâmico, o qual fixa-se em um grupo amina que inicia a cadeia lateral. A presença do grupo carboxilo confere a todas as penicilinas natureza ácida. No

entanto, as aminopenicilinas possuem, também, um grupo básico – o grupo amina, o que as torna moléculas anfotéricas. O próprio núcleo da penicilina constitui o principal requisito estrutural para a atividade biológica, portanto, qualquer alteração química ou transformação metabólica nessa parte da molécula leva à perda de toda a atividade antibacteriana (CALIXTO & CAVALHEIRO, 2012).

A obtenção de uma determinada penicilina está relacionada com a cadeia lateral R obtida durante o processo de fermentação, a qual confere as características antibacterianas e farmacológicas do fármaco (GOODMAN *et al.*, 2006). O radical R dá o nome à penicilina, como observa-se na figura 1, onde estão evidenciados alguns exemplos: duas penicilinas naturais (penicilina G e penicilina V) e duas semi-sintéticas (amoxicilina e ampicilina).

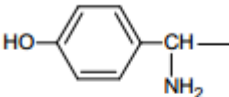
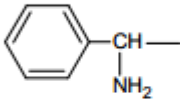
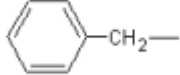
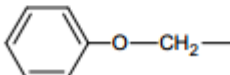
Radical R	Designação da penicilina
	Amoxicilina
	Ampicilina
	Penicilina G
	Penicilina V

Figura 1: Diferença da estrutura do radical das penicilinas.

Na produção das penicilinas semi-sintéticas, o núcleo ativo bicíclico 6-APA é acilado por condensação com vários compostos, de acordo com a penicilina semi-sintética que se pretende obter. Para tal, a 6-APA é primeiramente isolado da penicilina G, por hidrólise sob ação da enzima penicilina G acilase e da Penicilina V pela penicilina V acilase. Estas enzimas clivam a ligação peptídica através da qual a cadeia lateral da penicilina está ligada ao 6-APA. A amoxicilina e a ampicilina são então obtidas pela condensação do 6-APA com a amina ou éster 4-hidroxifenilglicina e fenilglicina correspondentemente (GONÇALVES *et. al.*, 2005). Esta reação está evidenciada na Figura 2.

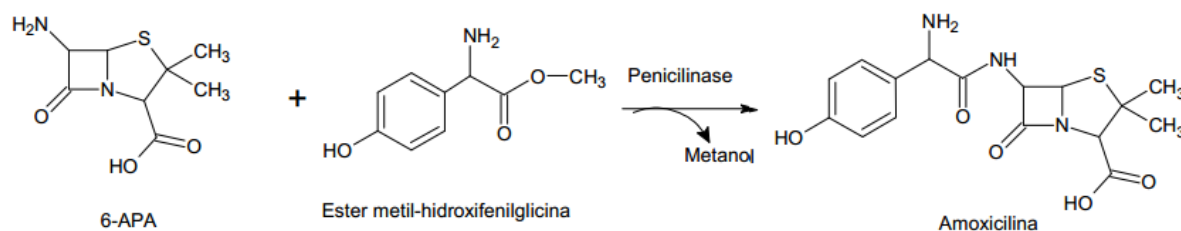


Figura 2: Reação de formação da amoxicilina, partindo do 6-APA e do ester metilhidroxifenilglicina.

No entanto, enzimas β -lactamases, que apresentam grupos nucleofílicos, são capazes de promover a abertura do anel β -lactâmico. Neste caso, a modificação molecular responsável pelo aumento de resistência às β -lactamases foi a introdução de grupamentos volumosos no carbono α ao carbono carbonílico da cadeia lateral em penicilinas semi-sintéticas, protegendo o sítio ativo do antibiótico responsável pela ação terapêutica (GUIMARÃES *et al.*, 2010).

Os inibidores de β -lactamase são estruturalmente semelhantes às penicilinas, retendo a ligação amida do grupo beta-lactâmico, mas possuem uma cadeia lateral modificada. Tais aspectos estruturais permitem aos inibidores ligar-se irreversivelmente às β -lactamases, mantendo-as inativas. Atualmente, três inibidores de β -lactamase são frequentemente utilizados na clínica médica, sulbactam, tazobactam e ácido clavulânico (WILLIAMS, 1999). De acordo com Hirata (2008), a amoxicilina em particular possui atividade bacteriostática em sinergismo com o ácido clavulânico contra bactérias produtoras de β -lactamase.

Características físico-químicas

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) a amoxicilina é caracterizada por ser um pó cristalino, branco ou ligeiramente amarelado. Apresenta peso molecular de 419,45 e sua fórmula molecular $C_{16}H_{19}N_3O_5S$.

Com base na estrutura, as características físico-químicas estão relacionadas com a polaridade da molécula, na qual o grupo amina torna amoxicilina polar. Porém é pouco solúvel em água, etanol e metanol, não ocorrendo total solubilidade do composto. É insolúvel em benzeno, hexano, acetato de etila, clorofórmio, éter etílico e acetonitrila.

Apresenta um par de elétrons livres que é responsável por propriedades físico-químicas particulares da amina. Esta particularidade torna o composto solúvel com facilidade em soluções alcalinas na forma de hidróxidos (KOROLKOVAS, 1982).

Farmacocinética e Farmacodinâmica

A amoxicilina é uma aminopenicilina semi-sintética do grupo beta-lactâmico de antibióticos. Tem amplo espectro de atividade antibacteriana, que abrange microrganismos gram-positivos e gram-negativos, agindo através da inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular. Age rapidamente como agente bactericida e possui o perfil de segurança de uma penicilina (PENILDON, 2010).

A amoxicilina é resistente à ação do suco gástrico, e sua absorção pelo trato gastrointestinal atinge 75% a 90% da dose oral. Uma a duas horas após a administração de uma dose de 500mg, atingem-se as concentrações séricas máximas, de 6 a 8 µg/ml. A alimentação não interfere, de maneira significativa, na absorção do antibiótico, motivo pelo qual é preferida por alguns autores comparado com a ampicilina. O fármaco se liga as proteínas plasmáticas na taxa de cerca de 20%. Distribui-se primariamente no líquido extracelular e atinge elevadas concentrações na bile e na urina. É eliminada rapidamente por secreção tubular renal. Cerca de 50% a 70% é excretada pela urina, sob forma inalterada. É metabolizada na taxa de 10%. Nos pacientes com função renal normal, a meia-vida da fase beta de eliminação dura aproximadamente 1 hora. Nos anuricos, a meia-vida é prolongada de 8 a 16 horas, exigindo ajustes da posologia (PENILDON, 2010; GOODMAN, 2006).

Mecanismos de Ação

A amoxicilina assim como todos os antibióticos β -lactâmicos interferem na síntese do peptidoglicano da parede celular bacteriana (RANG, *et al.*, 2004). As bactérias sintetizam um pentapeptídeo derivado do ácido UDP-N-acetilmurâmico e

uma UDP-N-acetilglicosamina. Os radicais do peptioglicano são unidos, formando longas fitas, e UDP é descartado. O passo final consiste na clivagem da D-alanina terminal das cadeias peptídicas pelas transpeptidases. A energia liberada desse modo é utilizada para estabelecer ligações cruzadas entre as cadeias das fitas vizinhas. Essas ligações proporcionam estabilidade e rigidez da parede celular bacteriana. Dessa forma os antibióticos β -lactâmicos inibem as transpeptidases de modo que as ligações cruzadas, responsáveis pela estrutura da parede celular, não se realizam. A parede malformada ocasiona lise da bactéria (ação bactericida) em meios de menor osmolaridade, como são, em geral, os fluidos orgânicos. A inibição da PLPs também libera autolisinas que destroem a parede já existente (PENILDON, 2010).

Mecanismos de resistência

Segundo Penildon (2010), as bactérias adquirem resistência às penicilinas através dos seguintes mecanismos, decorrentes do modo de ação desses antibióticos:

- Inativação enzimática das penicilinas pelas betalactamases biossintetizadas pelas bactérias;
- Redução da permeabilidade da parede celular bacteriana às penicilinas, que assim, não conseguem alcançar seus locais de ligação, representados por proteínas específicas;
- Alterações conformacionais nessas proteínas de ligações das penicilinas, bloqueando a atividade antibiótica;
- Aparecimento do fenômeno da tolerância.

O mecanismo de resistência mais importante é o da inativação enzimática das penicilinas pelas betalactamases, produzidas principalmente pelos estafilococos e bactérias Gram-negativas. Essas enzimas agem causando a hidrólise do anel beta-lactâmico do núcleo estrutural das penicilinas - o ácido 6-aminopenicilânico - provocando a formação do ácido penicilóico desprovido de atividade antimicrobiana. Conseqüentemente a quebra deste anel nas diversas penicilinas forma derivados do ácido penicilóico, igualmente inativos. De forma similar, ocorre com as cefalosporinas e carbapenêmicos (TAVARES, 2001).

Espectro antibacteriano

De acordo com Howland (2007), o espectro bacteriano é determinado pela sua capacidade de atravessar a parede celular de peptidoglicano da bactéria para alcançar as proteínas ligadoras de penicilinas no espaço periplasmático. Fatores que determinam a suscetibilidade dessas proteínas aos antibióticos incluem tamanho, carga e hidrofobicidade da molécula. Em geral, os microrganismos gram-positivos têm paredes celulares que são facilmente atravessadas pelas penicilinas e, por isso, na ausência de resistência são suscetíveis a esses fármacos. Os microrganismos gram-negativos têm uma membrana lipopolissacarídea envolvendo a parede celular e que atua como barreira contra as penicilinas hidrossolúveis. Contudo, as bactérias gram-negativas têm proteínas inseridas na camada lipopolissacarídea que atua como canais cheios de água (denominadas porinas) que permitem a passagem transmembrana.

Sendo assim, segundo Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a amoxicilina é ativa sobre os seguintes microrganismos:

- Gram-positivos: *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* sensível a penicilina, espécies de *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, espécies de *Clostridium*.

- Gram-negativos: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, espécies de *Salmonella*, *Bordetella pertussis*, espécies de *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella séptica*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*.

No entanto, segundo o autor Penildon (2010), a amoxicilina é inativada pelas betalactamases produzidas por diversas bactérias, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoea*, e várias enterobactérias, como *Escherichia coli* e *Salmonella*. Sendo necessária, neste caso a administração de amoxicilina juntamente com um inibidor de betalactamases.

Usos terapêuticos

Segundo Tavares (2009), a amoxicilina apresenta as mesmas indicações clínicas da ampicilina, da qual é substituída sem apresentar superioridade quanto à atividade antimicrobiana. Sua vantagem reside na melhor absorção por via oral, proporcionando níveis séricos e tissulares mais estáveis e elevados do que a

ampicilina. Além disso, sua absorção não sofre interferência dos alimentos. Uma vantagem adicional da amoxicilina é a manutenção de concentrações terapêuticas ativas contra a maioria dos microrganismos sensíveis por 8 a 12 horas.

A amoxicilina é indicada no tratamento de infecções das vias respiratórias, como sinusite, otite média, exacerbações agudas da bronquite crônica e epiglote. É o antibiótico betalactâmico oral mais ativo contra *S. pneumoniae* tanto sensível quanto resistente à penicilina. A amoxicilina pode ser uma alternativa no tratamento de infecções urinárias e ginecológicas, como no caso da uretrite gonocócica e cervicite causada por clamídias. No entanto não é recomendada para o tratamento da gonorreia faríngea ou sistêmica (GOODMAN & GILMAN, 2006).

De acordo com Korolkova e França (2008), a amoxicilina também pode ser usada para tratamento de infecções de feridas causadas por queimaduras da pele e do tecido mole, do trato biliar e do trato geniturinário. No caso de infecções de maior gravidade, decorrente de bactérias produtoras de betalactamases, sugere-se a associação da amoxicilina com o ácido clavulânico, como por exemplo, infecções respiratória nas quais possa estar envolvido o *Haemophilus influenzae*. Em infecções abdominal cirúrgica (peritonites, abscesso intra-abdominal), bem como no aborto séptico, pielonefrite aguda, osteomielite aguda e sepse, recomenda-se a administração por via intravenosa.

Posologia

Em relação à dosagem, recomenda-se a administração por via oral. No caso de adultos e crianças com mais de 20 kg de peso, 750 mg a 1,5 mg diariamente (em alguns adultos, doses de até 1 g cada 4 horas); crianças com menos de 20 kg, de 20 a 40 mg/kg diariamente. Estas doses são administradas a intervalos de 8 horas. Em infecções mais graves se usam doses mais altas. Nos pacientes com insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 500 mg cada 12 horas (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2008).

Estudos recentes revelaram que, na faringoamigdalite estreptocócica, o tempo de tratamento com a amoxicilina pode ser reduzido para seis dias e, nas otites médias agudas purulentas, para três dias. No caso da uretrite gonocócica, livres de gonococo resistentes, utiliza-se para tratamento uma dose única de 3g, provocando índices de cura em torno de 95% (TAVARES, 2009).

Toxicidade e Efeitos Adversos

Os antibióticos betalactâmicos são relativamente desprovidos de efeitos tóxicos diretos. Contudo, os efeitos indesejáveis mais comuns são as reações de hipersensibilidade. O principal determinante antigênico da hipersensibilidade às penicilinas é o metabólico, ácido penicilóico, que reage com proteínas e serve como hapteno para causar a reação imune. Aproximadamente 5% dos pacientes têm algum tipo de reação, variando de urticária maculopapular, a angioedema (inchaço acentuado dos lábios, da língua e da área periorbital) e anafilaxia (RANG, 2004; CHERNOW, 1993; HOWLAND, 2007).

No entanto, outros efeitos podem ser observados na administração de amoxicilina, como é o caso de náusea, vômito, diarreia, causada pela ruptura no equilíbrio normal entre os microrganismos intestinais, candidíase intestinal, nefrite, neurotoxicidade, toxicidade hematológica, granulocitopenia, albuminúria e hepatite (GOODMAN & GILMAN, 2006; LIMA, 2004).

SUSPENSÕES

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010) suspensões são formas farmacêuticas líquidas que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis.

Algumas suspensões já vêm prontas para uso, ou seja, já estão devidamente dispersas num veículo líquido com ou sem estabilizantes e outros aditivos farmacêuticos. Outras preparações estão disponíveis para uso na forma de pó seco, destinado à reconstituição com veículo líquido, este tipo de produto é definido como suspensão extemporânea. São ideais para veicular fármacos instáveis em meio aquoso (FERREIRA, 2011).

Um processo simples de se obter uma formulação extemporânea oral, consiste na pulverização de comprimidos e eventual diluição com um excipiente inerte, com obtenção dos designados papéis medicamentosos. A sua utilização apresenta algumas limitações, nomeadamente, elevado consumo de tempo na sua preparação, possibilidade de ocorrerem perdas no momento da administração e necessidade de mistura prévia com alimentos para facilitar a sua ingestão. Preferencialmente, o

conteúdo dos comprimidos ou cápsulas deve ser dissolvido ou disperso num veículo líquido adequado, originando soluções ou suspensões orais. Podem ser adicionados vários excipientes para auxiliar a solubilização da substância ativa, para favorecer a estabilidade química e microbiológica ou, simplesmente, para melhorar o sabor e/ou odor. Portanto, caso não exista uma forma líquida adequada à administração pediátrica, é frequente recorrer-se a uma formulação oral extemporânea, cuja estabilidade, biodisponibilidade, eficácia e segurança tenha sido idealmente avaliada (SANTOS, 2003).

Segundo Ansel (2000), são muitos os fatores que devem ser considerados no desenvolvimento e na preparação de uma adequada suspensão farmacêutica. Além da eficácia terapêutica, da estabilidade química dos componentes, da durabilidade do preparo e de sua boa aparência, algumas outras características dizem respeito mais especificamente às suspensões, ou seja, uma boa suspensão deve sedimentar lentamente e voltar a dispersar-se com agitação suave do recipiente, as características da suspensão devem ser tais que o tamanho das partículas dispersas permaneça constante por longos períodos de repouso e a suspensão deve escoar com rapidez e uniformidade do recipiente.

Sendo assim, de acordo com os autores Florence e Attwood (2003), os problemas relacionados à suspensão incluem sedimentação, formação de sedimento compacto ou *caking* (que leva à dificuldade de ressuspensão), floculação e crescimento de partículas (por meio da dissolução e recristalização). A adesão das partículas da suspensão às paredes do recipiente é também considerada um problema, principalmente, em fármacos com baixa dosagem de droga.

Portanto, Ansel (2000) sugere para reduzir os problemas relacionados com a estabilidade das suspensões extemporâneas, o produto deve ser colocado em recipientes hermeticamente fechados e opacos, com indicação para que fiquem guardados em refrigerador durante o uso. Por se tratar de suspensões, deve haver instrução para que o medicamento seja agitado antes do uso, e para que, diariamente, seja observada qualquer eventual mudança na cor ou na consistência que possa indicar problema de estabilidade do produto.

As suspensões orais apresentam vantagens como permitir a viabilidade de um fármaco insolúvel na forma líquida, mascara um sabor desagradável, possuir maior velocidade de absorção do fármaco quando compara à forma sólida oral, as partículas finamente divididas se dissolvem mais rapidamente nos fluidos do trato

gastrointestinal, possuir maior estabilidade quando comparada às soluções, como o fármaco não está dissolvido apresenta maior resistência à hidrólise; e os fármacos instáveis em soluções aquosas podem ser empregados em suspensões extemporânea (VENTURA, 2011).

ESTABILIDADE DE FÁRMACOS

Silva e colaboradores (2009) definem a estabilidade como o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo a matéria-prima, mantém-se dentro dos limites especificados durante todo o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possuíam na ocasião em que foram fabricados. Pode também ser definida como o período de tempo compreendido entre o momento no qual o produto está sendo fabricado, comparado a qual sua potência está reduzida não mais que 10%, desde que os produtos de alteração estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos.

A monitorização da estabilidade de medicamentos é um dos métodos mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante seu tempo de validade. Também a segurança e a eficácia podem ser avaliadas por estudos de estabilidade, pelo monitoramento da formação de produtos de degradação, que podem gerar perda de atividade terapêutica ou toxicidade (CARVALHO *et al.*, 2005).

De acordo com a Farmacopeia Americana (2009) estabelece definições para cinco tipos gerais de estabilidade:

- Químicas: cada ingrediente ativo mantém sua integridade química e potência rotulada, dentro dos limites especificados. A estabilidade química dos excipientes também deve ser assegurada;

- Física: as propriedades físicas originais, incluindo a aparência, sabor, uniformidade, dissolução e suspensão são mantidas;

- Microbiológico: esterilidade ou resistência ao crescimento bacteriano é mantida de acordo com os requisitos especificados. Os agentes antimicrobianos que estão presentes mantêm sua eficácia dentro dos limites padronizados.

- Terapêutica: o efeito terapêutico permanece inalterado.

- Toxicológico: não deve ocorrer aumento significativo na toxicidade.

No entanto, Gil (2010) afirma que a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores extrínsecos e de outros relacionados ao próprio produto, ou seja, fatores intrínsecos, como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades das matérias de embalagem. Entre os principais fatores extrínsecos estão temperatura, pH, luz, e umidade, que podem afetar a estabilidade física dos medicamentos e acelerar o processo de decomposição química do fármaco.

A maioria das drogas estão sujeitas a alguma forma de decomposição química, particularmente, em formulações líquidas. Uma das consequências da degradação é que preparações medicamentosas não apresentam mais a potência desejada. Os principais processos de degradação química são hidrólise, oxidação, reações fotoquímicas, isomerização e polimerização (FLORENCE & ATTWOOD, 2003; GIL, 2010).

Com a finalidade de garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do fármaco e da forma farmacêutica dentro dos limites especificados, sob influência dos fatores ambientais em função do tempo, são preconizados estudos de estabilidade (CARVALHO, 2009).

O estudo de estabilidade descrito pela Resolução nº1 de 29 de julho de 2005, possui como principal aplicabilidade à determinação do prazo de validade do produto farmacêutico. Porém, também determina a quantificação dos produtos de degradação e o método analítico correspondente.

Fatores Extrínsecos

pH

O pH é um dos agentes mais importantes no que respeita à estabilidade de um medicamento. Muitos perfis de estabilidade de pH podem ser obtidos e posteriormente usados para determinar o pH de máxima estabilidade de um medicamento. Estabelecido o intervalo de pH podem ser preparadas amostras para mantê-lo durante o período de vida útil ou duração da terapia medicamentosa (ALLEN, 2002).

De acordo com os autores Florence & Attwood (2003), o estudo da influência do pH na velocidade de degradação não é tão simples, como se imaginava. Se a

velocidade de hidrólise de uma droga é medida em pH diferentes, usando para isto uma série de soluções tampões adequadas, pode-se determinar o perfil de relação pH/velocidade através da construção de um gráfico empregando as constantes de velocidade de hidrólise em função do pH. Para entender o porquê dessa influência, devemos considerar não somente o efeito catalítico dos íons de hidrogênio e hidroxila, designados de catálise ácido-base específica, como também o possível efeito acelerados dos componentes do sistema tampão, como catálise ácido-base geral.

Um exemplo já estudado e que demonstra a influência do pH na degradação de um fármaco é o trabalho sobre a estabilidade química do hidroclorato de fenilefrina em injetável para perfusão em 0,9% de cloreto de sódio. Neste estudo demonstrou-se que a fenilefrina é estável em pH inferior a 7,3 e que em pH superior a 7 ocorre degradação da cadeia lateral com perda da função amina secundária, enquanto o grupo fenólico permanece estável (GUPTA, 2004).

Temperatura

Assim como pH, a temperatura também é considerada um dos mais importantes fatores envolvidos na degradação de medicamentos, uma vez que, na maioria dos casos, a velocidade de degradação química aumente com o aumento da temperatura. A influência da temperatura pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento, em temperatura ambiente, sob refrigeração ou congelamento (LEITE, 2005).

O efeito da variação da temperatura sobre a estabilidade de formulações sólidas pode ser complicado por uma série de razões. A droga ou um dos excipientes pode, por exemplo, fundir ou mudar sua forma polimórfica conforme o aumento da temperatura, ou pode conter água que é perdida a temperaturas elevadas (FLORENCE & ATTWOOD, 2003).

A temperatura afeta a estabilidade de um fármaco aumentando a taxa de velocidade das reações cerca de duas a três vezes a cada aumento de 10 °C, para a maioria das moléculas (POMBAL *et al.*, 2010).

Umidade

A umidade é outro fator ambiental que exerce grande influência na estabilidade de produtos farmacêuticos. Não só os fármacos higroscópicos são sensivelmente degradados pela umidade relativa do ar, mas também fármacos não higroscópicos sofrem fenômenos de alteração, principalmente quando a umidade é associada aos efeitos de temperatura (LEITE, 2005).

De acordo com Pombal e colaboradores (2010), a umidade pode provocar reações de hidrólise e degradação do medicamento no estado sólido. O efeito da umidade na estabilidade de um sólido depende do tipo de ligação da molécula de água ao fármaco: as formas hidratadas, em que a molécula de água se encontra ligada à estrutura cristalina da droga e que não entram no processo de degradação, a não ser que sejam liberadas por processos de manipulação, como por exemplo, a pulverização; as moléculas de água que não fazem parte da estrutura cristalina e que ficam adsorvidas à superfície do sólido, podem originar degradação do mesmo.

Luz

A luz pode fornecer a energia de ativação necessária para que ocorra uma reação de degradação. O número e o comprimento de onda dos fótons incidentes afetam a taxa de fotodegradação dos fármacos. Não é fácil estudar quantitativamente o efeito da luz porque a dependência do comprimento de onda da degradação varia consoante os fármacos e além disso as fontes de luz possuem diferentes distribuições espectrais. Isto explica o fato de, em muitos casos, apenas terem sido relatados casos qualitativos no que respeita a fotodegradação de fármacos (YOSHITO & STELLA, 2002).

Os efeitos da luz podem ser minimizados armazenando os fármacos em recipientes próprios que sejam resistentes à luz. Durante a administração de medicamentos sensíveis a luz, estes podem e devem ser cobertos com folhas de alumínio ou invólucros de plásticos âmbar (POMBAL, 2010).

Fatores Intrínsecos

Hidrólise

A água é considerada como um dos principais catalisadores em reações de degradação. Muitos fármacos são considerados como instáveis nesse meio e necessitam de intervenções durante a formulação e armazenamento, para que a eficácia e sua estabilidade e da forma farmacêutica final não sejam comprometidas. Para a avaliação da instabilidade sob a condição de hidrólise, também deve ser levado em consideração o pH do meio, pois íons hidrogênio e hidroxila podem acelerar ou retardar o processo de degradação (ANSEL *et al.*, 2007).

A hidrólise é provavelmente, a causa mais importante de decomposição de fármacos quando formulados no estado líquido e, portanto em contato direto com a água, como é o caso das suspensões orais. Muitos destes fármacos são ésteres ou contem grupos que são susceptíveis à hidrólise, como por exemplo as amidas e lactonas. Sendo assim de acordo com Espinosa e colaboradores (2005), uma possível degradação da amoxicilina em suspensões orais pode ocorrer através da degradação do grupamento amida por hidrólise.

Uma das maneiras de evitar a hidrólise é a preferência por formas farmacêuticas sólidas, pois estas tendem a sofrer menos a ação hidrolítica, porém em formas farmacêuticas líquidas, uma solução é a utilização de pH neutro que confere maior estabilidade (GIL, 2010).

Oxidação

A degradação oxidativa é uma das principais causas de instabilidade de fármacos, dentre os mais conhecidos e estudados têm-se os esteróides, antibióticos, vitaminas, óleos e gorduras. A oxidação envolve a remoção de um átomo eletropositivo, radical ou elétron, ou a adição de um átomo eletronegativo ou radical.

Muitas oxidações são reações em cadeia, que procedem lentamente sob a influência do oxigênio molecular. Tal processo de reação é referido como uma auto-oxidação (SILVA, 2009).

Para que os medicamentos alcancem a estabilidade frente à oxidação, devem-se tomar certas precauções na fabricação e estocagem como a troca de oxigênio por nitrogênio ou dióxido de carbono nos recipientes, a proteção ao contato com metais pesados, sendo que estes catalisam a oxidação, bem como o cuidado com a temperatura no momento da estocagem (FLORENSE & ATTWOOD, 2003). Para a

estabilização da formulação podem ser adicionados antioxidantes que sejam oxidados antes do fármaco (WELLS, 2005).

Reações fotoquímicas

As reações fotoquímicas são aquelas relacionadas à sensibilidade a luz. As moléculas, quando expostas a luz tendem a absorver as radiações eletromagnéticas causando um aumento de energia, que pode ser retida ou transferida, ser convertida em calor, emitir fluorescência ou fosforescência, e causar decomposição. A emissão de luz pode ser fluorescente, solar e incandescente, classificando em maior degradação para menor, respectivamente (FLORENSE & ATTWOOD, 2003).

O resultado desta degradação é a perda de potência do fármaco muitas vezes acompanhada por alterações da sua aparência, tal como descoloração ou formulação de um precipitado. A fotodegradação pode ocorrer não só durante o armazenamento, mais também durante o uso medicamento. Sendo assim, uma maneira de evitar a degradação pela luz é o acondicionamento em frascos âmbar, embalagens de papelão e revestimento com alumínio (WELLS, 2005).

Isomerização

A isomerização é a conversão da droga em seu isômero óptico ou geométrico. Como os vários isômeros de uma droga são frequentemente de atividade diferentes, tal conversão pode ser considerada como uma forma de degradação, resultando numa perda séria da atividade terapêutica. Esta reação pode ser catalisada pela influência do pH, fosfatos e citrato. (FLORENSE & ATTWOOD, 2003).

Polimerização

As reações de polimerização ocorrem quando uma ou mais moléculas se combinam entre si formando dímeros, polímeros ou outras moléculas mais complexas. Este processo é causado, geralmente, pelo período de estocagem de soluções concentradas (GIL, 2010).

Tem sido demonstrado que um processo de polimerização ocorre durante a estocagem de soluções aquosas concentradas de amino-penicilinas, como por

exemplo amoxicilina. A ligação reativa beta-lactamase da molécula da amoxicilina é aberta pela reação com a cadeia lateral de uma segunda molécula de amoxicilina formando um dímero. O processo pode continuar formando polímeros maiores. Tais substâncias poliméricas mostram-se com capacidade altamente antigênica em animais e são consideradas participantes no desenvolvimento de reações alérgicas (FLORENSE & ATTWOOD, 2003).

ESTABILIDADE DE SUSPENSÕES

Em relação às formas farmacêuticas líquidas orais, as principais preocupações são com a homogeneidade e a ausência de contaminação microbiana excessiva. A instabilidade pode ser indicada por turvação e precipitação nas soluções, separação de fases nas emulsões, formação de sedimento não redispersível nas suspensões ou alterações organolépticas. Contaminação microbiana pode ser acompanhada de descoloração, turbidez e formação de gás (ROCHA & XAVIER, 2012).

Segundo Santos (2005) na primeira fase de desenvolvimento de uma preparação extemporânea, é essencial verificar a estabilidade da substância ativa desde o momento da sua preparação até à respectiva administração. Portanto, os estudos de estabilidade devem ser realizados para verificar a concentração do princípio ativo nas condições reais de armazenamento.

A estabilidade física é avaliada por alterações da aparência física, cor ou odor, enquanto que a estabilidade química é assegurada através de um método analítico adequado à quantificação da substância ativa. Em formulações orais extemporâneas recomenda-se a realização de estudos microbiológicos, no caso da ausência ou insuficiência de conservantes e se se destinam a ser armazenadas à temperatura ambiente por um longo período de tempo (SANTOS *et al.*, 2005).

CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

O conceito de qualidade é definido por Gil (2010) como um conjunto de especificações atribuídas para um produto, buscando a satisfação do cliente e o cumprimento de determinações técnicas exigidas legalmente. Atualmente, busca-se o conceito de Qualidade Total englobando desde o controle da cadeia produtiva como o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010) controle de qualidade é um conjunto de medidas que garantam a satisfação das normas de identidade, atividade, teor, pureza e inocuidade dos medicamentos e demais produtos em qualquer etapa da produção.

Segundo Bernardes e colaboradores (2010) o termo “controle de qualidade” abrange todos os princípios que devem ser seguidos pelos fabricantes e autoridades governamentais para garantir a qualidade dos medicamentos. Dentre os objetivos do controle de qualidade está a obtenção de medicamentos cada vez melhores, mais eficazes e seguros, menos tóxicos e mais estáveis. Para tanto, desde 1970, com a instituição do Guia de Boas Práticas de Fabricação, adotaram-se sistemas de qualidade com um único objetivo: atender as especificações padrão desejadas para medicamentos.

De acordo com a RDC nº 17 de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos, o controle de qualidade deve garantir que o armazenamento dos medicamentos pelo fabricante, a distribuição e o manuseio subsequente assegurem que a qualidade do produto será mantida por todo o prazo de validade (BRASIL, 2010).

Portanto, a implementação obrigatória das Boas Práticas de Fabricação impulsionou as indústrias locais a investirem em tecnologia relacionada ao controle de processos, os quais deveriam, por sua vez, assegurar a qualidade de seus medicamentos. O reflexo de tal mudança foi a implementação de práticas de auto-inspeção (inspeção voluntária), nas quais as próprias indústrias criaram as gerências de Qualidade Total/Garantia da Qualidade responsáveis pela auto-avaliação e adequação de todos os setores às regulamentações vigentes (FARIAS *et. al.*, 1999).

Sendo assim, a fiscalização é a ação de vigilância sanitária que possibilita a verificação do cumprimento da legislação subsidiando a avaliação técnica necessária à aprovação de produtos e serviços de interesse para a saúde. Esta ação de fiscalização é representada pela verificação da conformidade dos produtos e serviços em relação às normas correspondentes pré-estabelecidas que, no caso específico dos medicamentos inclui autorização de instalação da empresa, licença de funcionamento e condições sanitárias do estabelecimento, cumprimento das normas estabelecidas para a fabricação, distribuição e comercialização, além das especificações de identidade e de qualidade declarados no registro do produto (CORRÊA, 2003).

Segundo Corrêa (2003) os critérios de qualidade para aceitação de insumos na fabricação de medicamentos estão contidos como itens das especificação descritas na forma de monografia em compêndios oficiais: farmacopeias, códex e formulários.

Em relação ao controle de qualidade de suspensões orais, Ventura (2011) afirma que este é realizado a partir da análise das características organolépticas, da verificação do peso/volume, do controle do pH, da determinação da viscosidade e da densidade relativa, da avaliação do grau de floculação, da redispersibilidade, do volume de sedimentação e do controle microbiológico.

DOSEAMENTO DA POTÊNCIA DA AMOXICILINA

De acordo com Maia (2009) a quantificação de uma substância farmacêutica é realizada através de procedimentos descritos em monografias oficiais. Dentre as metodologias, o doseamento é uma importante etapa do controle de qualidade de medicamentos, utilizado para determinar o teor de uma substância, verificando se esta cumpre com as especificações a ela conferidas.

Farago e colaboradores (2006) afirma que geralmente, para a análise de antibióticos, a Farmacopeia Americana, preconiza a utilização do método de cilindro em placa. Esse método microbiológico pode revelar alterações não demonstradas por métodos químicos. A determinação da potência é importante no controle e na garantia da qualidade das preparações farmacêuticas. Faz-se necessário, portanto, o desenvolvimento de procedimentos práticos e econômicos que possam ser validados e aplicados no doseamento desses fármacos. Outro aspecto importante das formas farmacêuticas de antimicrobianos, na atualidade, é a bioequivalência, pois existem diferentes apresentações do mesmo medicamento, comercializadas por diversos laboratórios farmacêuticos.

Portanto, a Farmacopeia Brasileira (2010) determina a potência ou atividade de um produto contendo antibiótico comparando a dose que inibe o crescimento de um micro-organismo susceptível em relação à dose de uma substância padrão ou preparação biológica de referência do antibiótico que produz inibição similar.

De acordo com Lourenço (2006), métodos microbiológicos para a determinação da potência dos antibióticos são indicados para substâncias ou preparações, em que o seu teor não pode ser determinado por métodos físicos-químicos. A potência de antibióticos pode ser demonstrada sob condições adequadas através de seu efeito

inibitório sobre o crescimento microbiano. Uma redução na atividade antimicrobiana pode revelar alterações significativas, não demonstráveis por métodos químicos. Além disso, os ensaios biológicos não requerem equipamentos especializados nem solventes de alta toxicidade.

Os dois métodos biológicos mais comumente utilizados para o doseamento de antibióticos são o método de difusão em agar e o método turbidimétrico. O método turbidimétrico depende da inibição do crescimento de uma cultura microbiana em uma solução uniforme do antibiótico em meio fluido, o qual deve ser favorável ao crescimento microbiano rápido quando da ausência do antibiótico. Já o método de difusão em agar depende da difusão do antibiótico através de uma camada de agar solidificado em uma extensão tal que o crescimento do microrganismo seja totalmente inibido em um área ou zona ao redor do reservatório contendo solução do antibiótico. Neste ensaio, correlaciona-se o tamanho da zona de inibição com a dose da substância ensaiada (PINTO *et al.*, 2003).

O método de difusão em agar emprega meio de cultura sólido inoculado, distribuído em placas, em sistema de mono ou bicamada, através do qual o substância-teste se difunde. A solução-teste é aplicada sobre a superfície deste meio, em uma área restrita, e as placas são então incubadas; o crescimento do microrganismo ocorre respeitando, porém, áreas onde tenha ocorrido a difusão do antibiótico, gerando contraste e resultando na chamada zona de inibição de crescimento. Tal fenômeno origina toda a teoria que fundamenta o método de difusão (LOURENÇO, 2006).

Para Zarbielli (2007) a dose incorreta do princípio ativo está diretamente relacionada com o aparecimento de efeitos adversos ainda mais nocivos, toxicidade e também ineficácia terapêutica. Dessa forma, se a potência estiver abaixo da rotulada, o fármaco pode não atingir no plasma uma concentração capaz de exercer a atividade esperada. Por outro lado, se a concentração estiver acima, poderá provocar toxicidade. Nesse aspecto, a Farmacopéia Brasileira (2010) estabelece que a potência dos antimicrobianos nas formas farmacêuticas deve estar entre 90 e 120% da potência declarada.

Em estudo realizado por Farago *et al.*, (2006), validou-se um método microbiológico para o doseamento da potência da amoxicilina em suspensões orais. Utilizou-se, como microrganismo-teste, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 em meio de cultura Ágar Mueller-Hinton. Dessa forma analisaram-se três suspensões

comerciais de amoxicilina (referência, similar e genérico) com potência declarada de 250 mg/5mL. As concentrações determinadas foram de 251,6; 251,6 e 244,74 mg/5mL, o que corresponde a 100,6; 100,6 e 97,74% da potência declarada, respectivamente. Portanto, observou-se que o método microbiológico de cilindros em placas é adequado e válido para o doseamento da potência da amoxicilina em suspensões orais.

Outro estudo similar foi desenvolvido por Paulo *et al.*, (2011), no entanto realizou-se o controle de qualidade de cápsulas magistrais contendo amoxicilina 500 mg e comparou-se os resultados com aqueles obtidos com o medicamento genérico. Para o doseamento das cápsulas realizou-se o ensaio microbiológico (método de difusão em ágar, cilindros em placas), determinando a potência de amoxicilina. O micro-organismo utilizado como inóculo foi o *Micrococcus luteus* ATCC 9341, e a metodologia foi elaborada conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2010). Os resultados indicaram teores de fármaco bastante diferentes em relação ao medicamento genérico. Assim, apenas um medicamento genérico e uma amostra magistral foram aprovados, representando 116,17% e 91,65%, respectivamente. Já as amostras reprovadas apresentaram 82,99% e 88,85%.

Esmerino *et al.*, (2004), testou-se o método microbiológico de cilindro em placas para a determinação da potência dos antimicrobianos: cefalexina, ciprofloxacina e eritromicina. Para o ensaio com a cefalexina utilizou-se o microrganismo-teste *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, para a ciprofloxacina, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 25922 foram utilizados e no teste para eritromicina utilizou-se *Micrococcus luteus* ATCC 9341. Para todos os antimicrobianos os coeficientes de variação obtidos com os diâmetros dos halos de inibição ficaram abaixo de 5% indicando adequada precisão. Sendo assim, o estudo serviu como referência para o doseamento desses fármacos, concluiu que o ensaio microbiológico de cilindros em placa, nas condições analisadas, é adequado, econômico e de fácil aplicação, podendo ser utilizado para a determinação da potência de antimicrobianos em preparações farmacêuticas.

Em trabalho realizado por Oppe (2007), foram desenvolvidos e validados métodos qualitativos e quantitativos para o controle de qualidade de cefpiroma, antibiótico betalactâmico de amplo espectro utilizado, principalmente, no tratamento de infecções graves e episódios febris, na forma farmacêutica pó para solução injetável. A determinação quantitativa foi realizada através de dois métodos:

espectrofotometria no ultravioleta, cromatografia líquida de alta eficiência e ensaio microbiológico pelo método de difusão em ágar – cilindros em placas. Os métodos propostos foram validados segundo guias oficiais e demonstraram ser específicos, lineares, precisos e exatos. Os resultados obtidos demonstraram não haver diferença significativa entre os métodos quando comparados estatisticamente pela análise de variância. Informando assim a eficiência do teste microbiológico por difusão em ágar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, L. V. The Art, Science, and technology of Pharmaceutical Compounding. **American Pharmaceutical Association**, Washington, 2002.

ANSEL, C. H.; POPOVICH, G.N.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêutica & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6 ed. São Paulo: Editora Premier, 2000.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; pag. 775, 2007.

ANVISA. **Bula de medicamentos – amoxicilina**. Documento da internet. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25655-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25655-1-0].PDF)> Acesso em: 08 de Maio de 2013.

BERNARDES, M. L. P.; MUELLER, A.; GEBARA, K. S. Desenvolvimento e controle de qualidade de cápsulas contendo captopril 25 mg. **Interbio**, v.4, n.1, 2010.

BERQUÓ, S. L.; BARROS, D. J. A.; LIMA, C. R.; BERTOLDI, D. A. Utilização de medicamentos para tratamento de infecções respiratórias na comunidade. **Rev. Saúde Pública**, 38(3), 358-64, 2004.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/RDC17_2010c.pdf> Acesso: 12 de Maio de 2013.

_____. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO - RDC nº 20, de 5 de maio de 2011**. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/Informe_Tecnico_Procedimentos_RDC_n_20.pdf> Acesso em: 25 de Abril de 2013.

_____. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO - RDC nº 1, de 29 de julho de 2005**. Dispõe sobre "Guia para realização de Estudos de Estabilidade". Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>> Acesso em: 10 de Maio de 2013.

CALIXTO, F. M. C.; CAVALHEIRO, G. T. E. Penicilina: Efeito do Acaso e Momento Histórico no Desenvolvimento Científico. **Rev. Química Nova na Escola**, Vol. 34, Nº 3, p. 118-123, 2012.

CARNEIRO, M.; FERRAZ, T.; BUENO, M.; KOCH, E. B.; FORESTI, C.; LENA, F. V.; MACHADO, A. J.; RAUBER, M. J.; KRUMMENAUER, C. E.; LAZAROTO, M. D. O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. **Rev Assoc Med Bras**; 57 (4):421-424, 2011.

CARVALHO, J. P.; SANTOS, A. S.; SA, S. A.; TEIXEIRA, C. S.; NOGUEIRA, S. M. Estabilidade de Medicamentos no Âmbito da Farmacovigilância. **Revista Fármacos e Medicamentos**, v. 34, n. VI, p. 28-30, 2005.

CHERNOW, B. **Farmacologia em terapia intensiva**. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 1993.

CORRÊA, J.C.V. **Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. São Paulo.

ESMERINO, A. L.; PEREIRA, V. A.; ADAMOWICZ, T.; BORGES, M. D.; TALACIMON, E. A.; SCHELESKY, M. E. Método Microbiológico para Determinação da Potência de Antimicrobianos. **Health Sciences**, Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde, Ponta Grossa, 10 (1): 53-60, mar. 2004.

ESPINOSA, J. B. F.; MARTIN, A. O.; MARTINEZ, M. L. Estabilidad y estabilizacion de las formas farmacêuticas. **Consejo de Colegios Oficiales de Farmacêuticos**, pp 145-169, 2005.

FARAGO, P. V; ESMERINO, A. L.; PAULA, J. P.; JACOB, S. J.; SERVAT, L. Método Microbiológico para o Doseamento da Potência da Amoxicilina em Suspensões Oraís. **Acta Farm. Bonaerense**, 25 (1): 112-6, 2006.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5ª ed. São Paulo: Ateneu, 2010.

FARIAS FILHO, J. R. ; ROSENBERG, G. ; QUELHAS, O. L. G. **O Processo de Certificação de Conformidade para a Indústria Farmacêutica: uma proposição**. XIX Encontro Nacional de Engenharia de Produção, Rio de Janeiro, v. 1. 1999.

FEGADOLLI, C.; SIMÕES, M. J. S.; JORGE, I. C.; TANAKA, K. S. S. Antibioticoterapia em crianças na prática diária em Unidades de Saúde de Araraquara-SP, **Rev. Ciênc. Farm.** 20: 125-42. 1997.

FEITOSA, F. P. J. **O Papel do Farmacêutico no Controle do Uso Racional de Antibióticos**. Crato-Ceará, 2006.

FERREIRA, A. O. **Guia prática da farmácia magistral**. 4 ed., rev. e ampl. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios Físico-químicos em farmácia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003.

FREITAS, R. A. A. **Desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica para a detecção e quantificação da Amoxicilina em músculo, por LC-MS/MS**. Dissertação de mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, 2008.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GOMES, M. L. P. C.; SOUZA, S. V. C. Validação de método para determinação de resíduos de amoxicilina aplicado à validação de limpeza em indústria farmacêutica de penicilínicos. **Quím. Nova**. vol.33, n.4, pp. 972-977, 2010.

GONÇALVES, L. R. B.; GIORDANO, R. L. C.; GIORDANO, R. C.; Mathematical modeling of batch and semibatch reactors for the enzymic synthesis of amoxicillin. **Process Biochemistry**, 40, 247-256, 2005.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.; FONSECA, A. L. **Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro; MacGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

GUIMARAES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quím. Nova**, vol.33, n.3, pp. 667-679, 2010.

GUPTA, V. D. Chemical stability of phenylephrine hydrochloride after reconstitution in 0,9% sodium chloride injection for infusion. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**. 8 (2/3/4) pp. 153-155, 2004.

GURGEL, C. T.; CARVALHO, W. S. A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos. **Rev. Latin American Journal of Pharmacy** - 27 (1) – 2008.

HARAGUCHI, T. **Antibióticos: classificação geral**. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=69> Acesso em: 07 de Maio de 2013.

HIRATA, D. B. **Precipitação do clavulanato de potássio a partir do ácido clavulânico presente no caldo de fermentação**. Tese (doutorado) – Universidade Federal de São Carlos. São Carlos: UFSCar, 2008.

HOWLAND, R. D.; MYCEK, M. J. **Farmacologia Ilustrada**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

KOROLKOVAS, A. BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Editora Guanabara Koogan S. A. Rio de Janeiro, 1982.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 15 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LEITE, G. E. **Estabilidade: Importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. Porto alegre, 2005.

LIMA, R. D. **Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicológica**. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2004.

LOURENÇO, R. F. **Doseamento microbiológico de gentamicina por difusão em agar – proposta de delineamento experimental**. 2006. Dissertação (Mestrado em Área de Produção e Controle Farmacêuticos) Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo.

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. Dissertação. Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C.A. e BARREIRO, E.J. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 17-22, 2011.

OPPE, T. P. **Cefpiroma: desenvolvimento e validação de métodos analíticos e estudo da estabilidade**. 2007. Tese doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Porto Alegre.

PEDROTTI, L.; OLIVEIRA, G; IANZER, D.; DORING, M. - **Uso de antibióticos: novas regras visam o controle do uso indiscriminado**. Boletim epidemiológico, Volume 7, Nº 2, Passo Fundo, 2011.

PENILDON, S. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

PEREIRA, L. A.; PITA, R. J. Alexander Fleming (1881-1955) da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945). **Revista da Faculdade de Letras**, Porto, III Série, vol. 6, 2005, pp. 129-151.

PINTO, T. J. A., KANEKO, T. M. OHARA, M.T. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 2 ed . São Paulo: Atheneu, 2003.

POMBAL, R.; BARATA, P.; OLIVEIRA, R. Estabilidade dos Medicamentos Manipulados. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, nº 7, p. 330-341, 2010.

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

ROCHA, B. S. XAVIER, C. R. **Boletim informativo: Qual é a estabilidade de xaropes, gotas e suspensão oral, após a abertura do frasco?** Faculdade de Farmácia/UFRGS, Porto Alegre, 2012.

SANTOS, S.; SÁ, A.; SAIÃO, A.; PECORELLI, C. Estabilidade do ácido fólico em suspensão oral extemporânea. **Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, 22: 223-232, 2005.

SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.; ROLIM, P.J. Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica. **Rev. Ciênc Farm Básica Apl.**, 2009;30(2):129-135

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 2 ed. rev. e atual. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

_____. **Resistência bacteriana. In: Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. 3ª ed. Atheneu, São Paulo. p. 79, 2001.

THOMPSON, J. E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. In: **USP 32/NF 27**; Rockville, p.124-125, 2009.

VENTURA, D. M. **Desenvolvimento farmacotécnico de formulações de suspensão de hidroclorotiazida obtidas por transformação de formas farmacêuticas**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências aplicadas a Produtos para Saúde) – Universidade Federal Fluminense, Niterói.

Walsh, C.; **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance**. ASM Press: Washington, 2003.

WELLS, J.; Pré-formulação farmacêutica: as propriedades físico-químicas dos fármacos. In: AULTON, M.; **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2005.

WILLIAMS, J.D. **β -lactamases and β -lactamase inhibitors**. Inter. J. Antimicrob. Agents, 12: 3-7, 1999.

YOSHIOTA, S.; STELLA, V.J. Chemical stability of drugs substances. **Kluwer Academic Publishers**, New York, 2002.

ZARBIELLI, G.M.; MACEDO, S.; MENDEZ, L.M.; Controle de Qualidade de Cápsulas de Piroxicam Manipuladas em Farmácias do Município de Erechim (RS). **Rev. Infarma**, Volume 19; número 1/2, p. 17-23; Rio Grande do Sul, 2007

2. ARTIGO CIENTÍFICO

ESTABILIDADE DE SUSPENSÕES EXTEMPORÂNEAS DE AMOXICILINA COMERCIALIZADAS EM CASCAVEL – PR: ESTUDO COMPARATIVO

CASAROLLI, R. Thais¹; ZANIN, D. Giovane²

1. Acadêmica de Farmácia. Faculdade Assis Gurgacz - FAG, Departamento de Farmácia, 85.806-095, Cascavel, Paraná, Brasil.

2. Docente Orientador. Faculdade Assis Gurgacz - FAG, Departamento de Farmácia, 85.806-095, Cascavel, Paraná, Brasil.

*Thais Regina Casarolli: thaiscasarolli@hotmail.com

RESUMO

A amoxicilina é um antibiótico betalactâmico de amplo espectro de ação. Uma dificuldade enfrentada no desenvolvimento de suspensões extemporânea é a falta de informação sobre estabilidade de um componente quando incorporado num veículo líquido. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a estabilidade de suspensões de amoxicilina após reconstituição, através da análise de potência de antimicrobianos. Para isto, adquiriu-se 4 amostras de suspensão oral de amoxicilina 250mg/5ml: referência, genérico, similar e manipulado, comercializadas em uma farmácia de Cascavel – PR. Realizou-se o método microbiológico para o doseamento da potência da amoxicilina descrito por Farago, *et al*, (2006). Os resultados demonstraram que as suspensões avaliadas estão em conformidade com o preconizado pela Farmacopéia Brasileira. O teor de amoxicilina manteve-se estável por 45 dias. Observou-se também, que a concentração de amoxicilina das suspensões após reconstituição foi aumentando com o passar dos dias. Podemos associar esse fato com a formação de um sedimento compacto visualizada no fundo dos frascos das suspensões, o que pode levar a erros de dosagem do fármaco. Portanto, sugere-se que a reconstituição das suspensões sejam realizadas adicionando-se aos poucos pequenas quantidades de água com intensa agitação, até completar a marca indicada no rótulo da embalagem.

Unitermos: Doseamento, ensaio microbiológico, reconstituição de suspensões

ABSTRACT

Amoxicillin is a broad-spectrum beta-lactam antibiotic. One difficulty faced in the development of extemporaneous suspensions is the lack of information about the stability of a component when incorporated in a liquid vehicle. Thus, the aim of this study was to evaluate the stability of suspensions of amoxicillin after reconstitution, through the power analysis of antimicrobials. To this, was acquired 4 samples of amoxicillin 250mg/5ml oral suspension: reference, generic, similar and manipulated, sold in a pharmacy in Cascavel - PR. Was carried out the microbiological method for

the determination of potency of the amoxicillin described by Farago et al, (2006). Results showed that the suspensions evaluated are in accordance with Brazilian pharmacopeia recommendations. The content of amoxicillin was stable for 45 days. It was also observed that the concentration of suspensions of amoxicillin after reconstitution was increased with each passing day. We may associate this fact with the formation of a compact sediment visualized at the bottom of the bottles of suspensions, which can lead to errors in the dosage of the drug. Therefore, it is suggested that the reconstitution of the suspensions be performed slowly adding small amounts of water with intense agitation, until to complete the mark indicated on the label of the package.

Uniterms: Dosing, microbiological assay, reconstituted suspensions.

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são fármacos que possuem a capacidade de inibir o crescimento de microrganismos ou destruí-los. Podem ser utilizados com a finalidade de prevenir ou tratar uma infecção (Carneiro et al., 2011; Hoefler et al., 2006).

Porém, o resultado terapêutico favorável depende da obtenção de uma concentração do antibiótico no local da infecção suficiente para matar (efeito bactericida) ou inibir o crescimento bacteriano (efeito bacteriostático). Dessa forma, a dose do fármaco utilizado deve ser suficiente para produzir o efeito biológico esperado (Farago et al., 2006).

A amoxicilina é um antibiótico betalactâmico de amplo espectro de ação, atuando contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Trata-se de uma penicilina semissintética, derivada da ampicilina. É um composto estável em meio ácido, que foi projetado para uso oral. Atua inibindo a produção de proteínas da parede celular bacteriana, de modo geral, afetando a síntese de componentes dos peptidoglicanos e causando lise osmótica. É comercializada nas formas farmacêuticas em pó para suspensão oral, comprimidos e cápsulas (Gomes & Souza, 2010).

Estudos demonstraram que a amoxicilina apesar de ser prescrita há décadas ainda é um antibiótico muito ativo e clinicamente mais efetivo que outros antibióticos betalactâmicos orais. Além disso, é o fármaco mais utilizado no tratamento de infecções respiratórias e na antibioticoterapia em crianças (Berquó et al., 2004; Fegadolli et al., 1999).

Geralmente, pacientes que não conseguem deglutir medicamentos sólidos, como crianças e idosos, necessitam de formas farmacêuticas especiais. Para obtê-

las, o farmacêutico pode usar uma forma sólida do medicamento e formular um produto líquido, produzindo uma suspensão extemporânea. No entanto, uma das dificuldades enfrentadas nesses casos é a falta de informação sobre a estabilidade de um componente quando é incorporado num veículo líquido (Ansel, 2000).

De acordo com a resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005 da ANVISA, a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos. Além da forma farmacêutica, processo de fabricação e propriedades dos materiais de embalagem.

Portanto, estudos de estabilidade devem ser realizados para verificar a concentração desejada de substância ativa nas condições reais. A estabilidade física é avaliada por alterações da aparência física, cor ou odor, enquanto que a estabilidade química é assegurada através de um método analítico adequado à quantificação da substância ativa (Santos et al., 2005).

Sendo assim, para verificar a estabilidade de fármacos antimicrobianos utiliza-se o método microbiológico de cilindro em placas, o qual consiste na utilização de placas de Petri com meio de cultura sólido inoculado com microrganismo (Lourenço, 2006).

Através desse método é possível determinar a potência (atividade) de um antibiótico, comparando a dose que inibe o crescimento do microrganismo sensível, com a dose da preparação-padrão do antibiótico que produz inibição similar (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a estabilidade de suspensões orais de amoxicilina após a reconstituição, através da análise de potência de antimicrobianos, comparando medicamentos de referência, genérico, similar e manipulado, comercializados no município de Cascavel – PR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o presente estudo foram adquiridas 4 amostras de suspensão oral de amoxicilina 250mg/5ml: referência, genérico, similar e manipulado, denominadas como R, G, S e M, respectivamente. Todas com lote e prazo de validade, adquiridas em uma farmácia comercial do município de Cascavel – PR.

A estabilidade dos medicamentos foi avaliada através do método microbiológico para o doseamento da potência da amoxicilina descrito por Farago, *et al*, (2006). As análises foram realizadas em triplicata, no laboratório de microbiologia da Faculdade Assis Gurgacz, por um período de 45 dias.

As amostras R, G e S foram reconstituídas e armazenadas conforme indicado na bula de cada medicamento. A suspensão manipulada foi adquirida reconstituída.

Para realização do doseamento da amoxicilina, pelo método microbiológico, foram preparadas placas com o meio de cultura Ágar Mueller-Hinton, esterilizado em autoclave a 120°C durante 15 minutos. Realizou-se o controle de qualidade negativo de todas as placas utilizadas, deixando-as por 24h em estufa a 37°C.

A suspensão do inóculo foi preparada diariamente, com 5 ml de tampão fosfato estéril, 0,1 mol/L e pH 8,0, a partir de uma cultura recente da bactéria *Staphylococcus aureus* cepa ATCC 29213. A padronização do inóculo foi realizada pelo método de turbidimetria, corresponde a 0,5 da escala de Mac Farland.

Preparou-se uma solução padrão de 1mg/ml de amoxicilina com água destilada estéril, e a partir dessa solução realizaram-se diluições para se obter soluções com concentrações de 10, 20, 50 e 100 µg/ml.

Na placa solidificada, adicionou-se 100 µL da suspensão com inóculo e espalhou-se com uma alça de Drigalski. Após furou-se o ágar com ponteiros de micropipetas estéreis e no seu interior pipetou-se uma alíquota de 50 µL de cada solução.

As placas foram incubadas em estufa com temperatura de 37°C, por cerca de 24 horas.

Após a incubação realizou-se a leitura dos halos de inibição com halômetro, e construiu-se um gráfico através do log da concentração x diâmetro dos halos, para obtenção da curva padrão com $R^2=0,9992$, como observado na Figura 1.

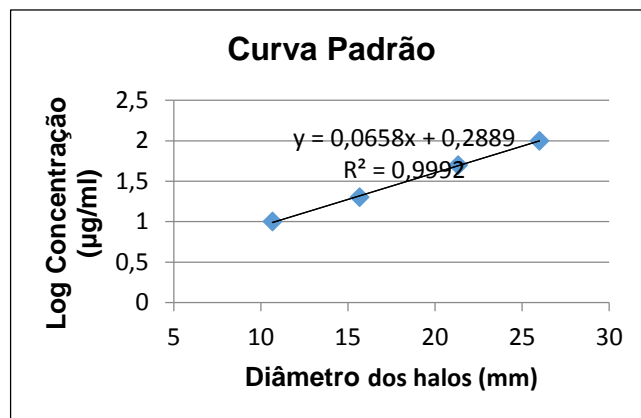


FIGURA 1. Curva padrão do doseamento da potência da amoxicilina.

Foram preparadas soluções das amostras testadas na concentração 50 µg/ml em tampão fosfato de potássio estéril, 0,1 mol/L e pH 8,0. O procedimento utilizado para determinação da potência foi o mesmo anteriormente descrito.

Os dados obtidos foram submetidos as análises estatísticas descritivas (média, desvio padrão e coeficiente de variação), utilizando o programa Microsoft Office Excel 2013.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Suspensão extemporânea, são preparações disponíveis para uso na forma de pó seco, destinado à reconstituição com veículo líquido. São ideais para veicular fármacos instáveis em meio aquoso (Ferreira, 2011).

No desenvolvimento de uma preparação extemporânea, é essencial verificar a estabilidade da substância ativa desde o momento da sua preparação até à respectiva administração. Portanto, os estudos de estabilidade devem ser realizados para verificar a concentração do princípio ativo nas condições reais de armazenamento (Santos, 2005).

Segundo Maia (2009) a quantificação de uma substância farmacêutica é uma importante etapa do controle de qualidade de medicamentos. Sendo assim, o doseamento é, utilizado para determinar o teor de uma substância, verificando se esta cumpre com as especificações a ela conferidas.

A Farmacopeia Brasileira V (2010) determina a potência ou atividade de um produto contendo antibiótico, comparando a dose que inibe o crescimento de um microrganismo susceptível em relação à dose de uma substância padrão ou preparação biológica de referência do antibiótico que produz inibição similar.

Os resultados obtidos referente ao doseamento da potência de suspensões de amoxicilina durante o período de 45 dias podem ser verificados na Tabela I.

TABELA I. Valores obtidos do doseamento da potência de suspensões de amoxicilina, referentes aos testes realizados em 45 dias.

		Concentração (%) – Coeficiente Variação (%)						
		1	3	4	7	9	11	14
Referência		93 - 5,58	94 - 5,58	95,3 - 5,58	97 - 10,82	98,5 - 5,41	99,55 - 0	98,5 - 0
Genérico		96 - 5,09	97,6 - 5,09	98,05 - 5,97	98,5 - 14,78	98,5 - 9,09	99,55 - 0	100,3 - 5,09
Similar		95 - 5,41	96 - 4,94	97,31 - 5,58	98,05 - 10,18	98,5 - 5,09	98,5 - 5,41	98,5 - 9,09
Manipulado		90 - 0	91 - 9,09	91,9 - 11,17	93,69 - 10	96 - 5,41	97 - 5,09	98 - 5,09

		Concentração (%) – Coeficiente Variação (%)					
		17	20	23	25	27	30
Referência		98,9 - 5,09	99,55 - 0	100,15 - 5,58	100,76 - 5,09	100,46 - 4,46	99,55 - 5,09
Genérico		100,15 - 0	101,07 - 4,68	101,84 - 0	101,84 - 5,58	102,61 - 0	102,92 - 0
Similar		99,55 - 0	98,5 - 0	100,3 - 5,58	99,55 - 0	98,95 - 5,58	99,55 - 0
Manipulado		98,8 - 0	98,5 - 0	98,5 - 0	98,8 - 0	98,5 - 0	98,5 - 4,94

		Concentração (%) – Coeficiente Variação (%)					
		33	35	37	40	42	45
Referência		100,15 - 4,94	100,46 - 0	101,07 - 0	100,76 - 5,09	101,68 - 0	101,72 - 4,94
Genérico		102,92 - 0	103,55 - 5,09	103,55 - 5,09	101,84 - 5,58	104,18 - 5,09	104,25 - 5,09
Similar		100,3 - 0	99,4 - 0	99,55 - 4,94	99,55 - 0	101,07 - 5,09	101,1 - 5,09
Manipulado		99,4 - 0	100,15 - 5,09	101,07 - 10,76	98,8 - 0	101,37 - 9,17	101,4 - 4,68

Segundo a Farmacopéia Brasileira V (2010), suspensão oral é uma mistura de um ou mais agentes adequados para suspensão, contendo ou não corantes, aromatizantes, conservantes, tampões, adoçantes e estabilizantes. Para suspensões de amoxicilina, indica que deve contém, no mínimo 90% e, no máximo 120% da quantidade declarada de princípio ativo.

Os resultados demonstraram que as suspensões avaliadas estão de acordo com ao preconizado pela Farmacopéia Brasileira em relação ao doseamento da amoxicilina.

De acordo com Lourenço (2006), métodos microbiológicos para a determinação da potência dos antibióticos são indicados para substâncias ou preparações, em que o seu teor não pode ser determinado por métodos físico-químicos. Uma redução na atividade antimicrobiana pode revelar alterações significativas, não demonstráveis por métodos químicos.

Para Farago e colaboradores (2006), o diâmetro da zona de inibição pode ser utilizado tanto para se determinar a susceptibilidade de um microrganismo frente a um ou mais fármacos, como para se determinar a potência de um antimicrobiano frente a um microrganismo susceptível. O diâmetro do halo de inibição é influenciado pela velocidade de crescimento e pela densidade do inóculo, uma vez que é o reflexo de uma competição entre a multiplicação do microrganismo e a difusão do antibiótico.

Na Figura 2 encontra-se os resultados obtidos referente ao doseamento da potência de suspensões de amoxicilina durante o período de 45 dias.

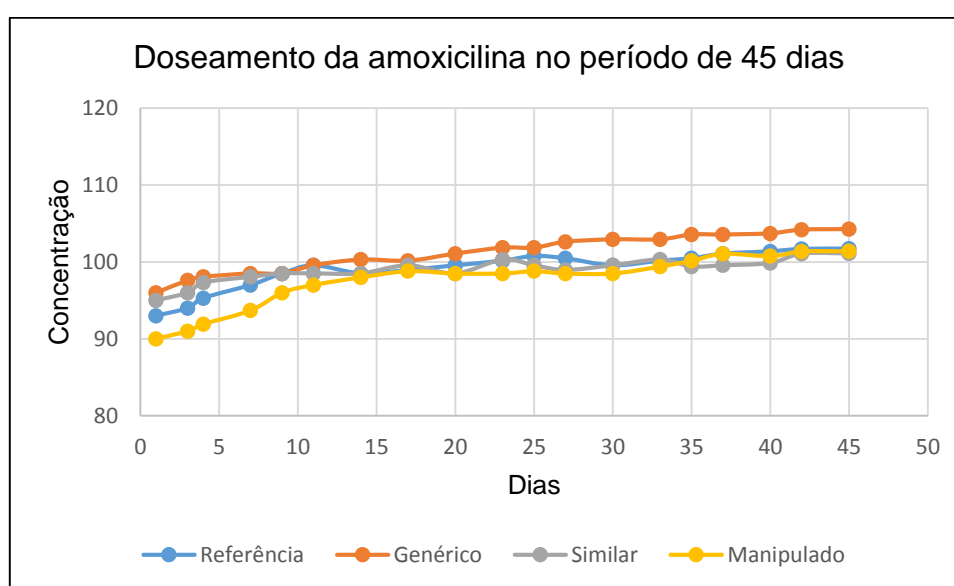


FIGURA 2. Doseamento da potência de suspensões de amoxicilina durante 45 dias.

De acordo com o resultados obtidos, observa-se na Figura 2 que a concentração de amoxicilina nas suspensões após reconstituição foi aumentando com o passar dos dias.

Podemos associar esse fato com a formação de um sedimento compacto visualizada no fundo dos frascos das suspensões. Segundo Florence & Attwood (2003), suspensões podem ser susceptíveis à sedimentação dos fármacos não solubilizados, causando “caking” (massa compacta formada pela sedimentação das partículas que estavam suspensas).

Dessa forma, o *caking* da suspensão, não pode ser eliminado por redução do tamanho das partículas ou por aumento da viscosidade da fase contínua. Já que, partículas pequenas em um meio viscoso sedimentam-se mais vagarosamente do que

partículas grosseiras, mas, após sedimentação, elas se acomodam em um sedimento mais compacto e, há dificuldade na redispersão (Florence & Attwood, 2003).

Este fenômeno, foi claramente visualizado no frasco da suspensão do medicamento de referência, em que caracteriza-se em uma suspensão com alta viscosidade e partículas pequenas, observando-se um sedimento compacto do fundo da embalagem. Esse fato pode explicar a dosagem inferior da amoxicilina nos primeiros dias do preparo da suspensão, visto que nos dias posteriores o sedimento foi solubilizando.

As suspensões dos medicamentos genérico e similar são visualmente menos viscosas, por isso houve mais facilidade na resuspensão do sedimento formado.

Já na suspensão do produto manipulado não ocorreu a formação de sedimento. No entanto, observa-se na Figura 2 que a concentração de amoxicilina foi inferior comparado as demais suspensões.

Sugere-se para evitar o *caking* da suspensão, soltar o pó do fundo do recipiente com leves batidinhas, acrescentar aos poucos pequenas quantidades de água purificada e agitar ligeiramente. Com isso, obtém-se um espaço maior no frasco suficiente para agitação das partículas. Repetir esse procedimento até completar o volume indicado no rótulo da embalagem.

É muito importante acrescentar exatamente a quantidade de água indicada na embalagem, para obter a concentração apropriada por dose. Como também, é necessário agitar o frasco antes do uso, para homogeneizar a suspensão. Pois a dificuldade de ressuspender ou a rápida sedimentação após agitação pode levar à erro de medida da dose do medicamento (Ansel, 2000).

Observa-se que a potência das suspensões de amoxicilina mantiveram-se dentro do permitido de Farmacopéia Brasileira até o final do teste, totalizando 45 dias.

O prazo de validade identifica o tempo durante o qual o medicamento deve cumprir as exigências da monografia farmacopeica, desde que guardado sob condições de armazenagem prescritas. O prazo de validade limita o tempo durante o qual o produto pode ser dispensado ou usado (Ferreira, 2011).

O principal obstáculo para a determinação de prazos de validade para medicamentos tem sido a falta de informação adequada, disponível sobre estabilidade. Portanto, em relação as suspensões extemporâneas, caso a estabilidade do fármaco não for conhecida, a Farmacopeia Americana recomenda para medicamentos manipulados prazos de validade não superiores a 14 dias, quando

armazenadas sob refrigeração. Para suspensões industrializadas o prazo de validade indicado na bula também é de 14 dias (Thompson, 2006).

Os produtos para uso oral contendo amoxicilina devem ser armazenados em frascos bem vedados, à temperatura ambiente controlada. Temperatura elevada e umidade podem levar à hidrólise da amoxicilina, ocorrendo clivagem hidrolítica do anel beta-lactâmico com formação do ácido amoxicilóico (Trissel, 2009; Ferreira, 2007).

É possível que a degradação da amoxicilina em ácido amoxicilóico conduza, por sua vez, a formar outros compostos: o ácido amoxilóico e à amoxicilina dicetopiperazina. Sendo que a maiores das reações alérgicas á amoxicilina deve-se a formação destes composto (Freitas, 2008).

A Figura 3 apresenta os principais metabólitos da amoxicilina.

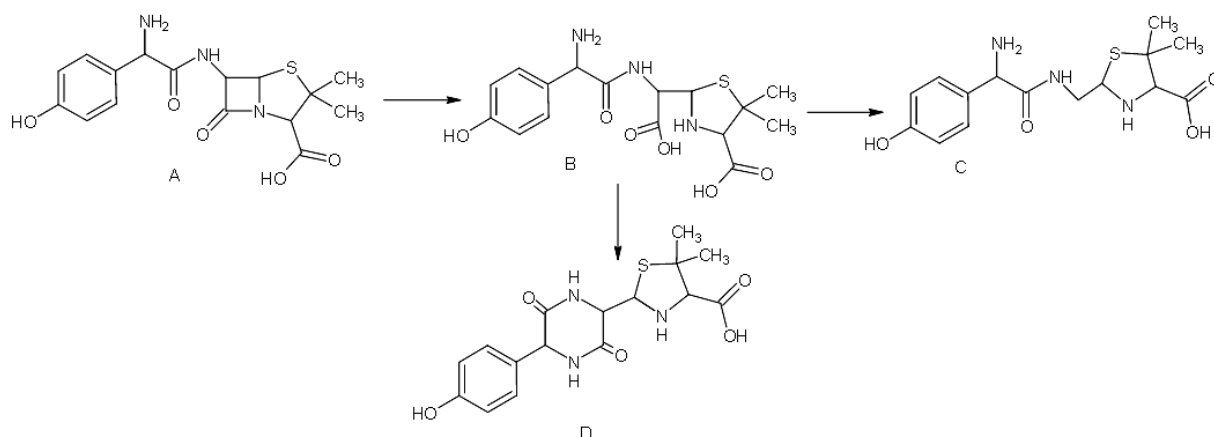


FIGURA 3. Degradação da amoxicilina: A – Amoxicilina; B – Ácido amoxicilóico; C – Ácido amoxilóico; D – Amoxicilina dicetopiperazina.

Além da hidrólise, a amoxicilina está sujeita a dimerização, a qual constitui a principal via de degradação. A ligação beta-lactamase da molécula da amoxicilina é aberta pela reação com a cadeia lateral de uma segunda molécula de amoxicilina formando um dímero. O processo pode continuar formando polímeros maiores. Tais substâncias poliméricas mostram-se com capacidade altamente antigênica e são consideradas participantes no desenvolvimento de reações alérgicas (Florense & Attwood, 2003).

Portanto, para que a atividade deste antibiótico seja efetiva é, então, necessário que o seu núcleo central se mantenha intacto. A transformação metabólica ou a

ocorrência de qualquer alteração química nessa porção da molécula resulta na perda de toda a atividade antibacteriana (Freitas, 2008).

A qualidade de um produto é dada por vários fatores que vão desde a matéria-prima até o produto final, onde estes afetam significativamente a garantia da segurança e eficácia. Portanto espera que esses produtos apresentem a confiança proposta, independente da marca ou laboratório. Vários pesquisadores têm buscado investigar a qualidade do medicamento comercializado, monitorando o teor de ativo farmacêutico e comparando os medicamentos genéricos e similares com o medicamento referência (Camargo, *et al.* 2011).

Em estudo desenvolvido por Farago *et al.* (2006), analisaram-se três suspensões comerciais de amoxicilina (referência, similar e genérico) com potência declarada de 250 mg/5mL. As concentrações determinadas foram 100,6; 100,6 e 97,74% da potência declarada, respectivamente. Resultados semelhantes foram obtidos no presente estudo, pois a potência de amoxicilina nas suspensões orais estavam de acordo com o exigido.

Esmerino *et al.*, (2004), testou-se o método microbiológico de cilindro em placas para a determinação da potência de antimicrobianos: cefalexina, ciprofloxacina e eritromicina. Para todos os antimicrobianos os coeficientes de variação ficaram abaixo de 5% indicando adequada precisão do método. Sendo assim, concluiu que o ensaio microbiológico de cilindros em placa, nas condições analisadas, é adequado, econômico e de fácil aplicação, podendo ser utilizado para a determinação da potência de antimicrobianos em preparações farmacêuticas.

Em trabalho realizado por Oppe (2007), foram desenvolvidos e validados métodos quantitativos para o controle de qualidade de cefpiroma. A determinação foi realizada através de dois métodos: espectrofotometria no ultravioleta e ensaio microbiológico pelo método de difusão em ágar – cilindros em placas. Os resultados obtidos demonstraram não haver diferença significativa entre os métodos quando comparados estatisticamente pela análise de variância. Informando assim a eficiência do teste microbiológico por difusão em ágar.

CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, verificou-se que a potência das suspensões de amoxicilina apresentaram conformidade com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira V (2010). Dessa forma, observou-se que as suspensões mantiveram-se com teor estável por 45 dias após a reconstituição.

Além disso, observou-se que a concentração de amoxicilina nas suspensões após reconstituições sofreu um aumento conforme a realização dos testes. Isso provavelmente ocorreu pela formação de uma massa compacta formada pela sedimentação das partículas, o que pode alterar o teor do princípio ativo por dose.

Sendo assim é necessário que o preparo das suspensões extemporâneas deve ser realizado acrescentando aos poucos pequenas quantidades de água purificada com intensa agitação, evitando a sedimentação do pó presente no frasco, e conseqüentemente diminuição da potência do antimicrobiano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, C. H.; POPOVICH, G. N.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêutica & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6 ed. São Paulo: Editora Premier, 2000.

BERQUÓ, S. L.; BARROS, D. J. A.; LIMA, C. R.; BERTOLDI, D. A. Utilização de medicamentos para tratamento de infecções respiratórias na comunidade. **Rev. Saúde Pública**, vol. 38, n. 3, p. 58-64, 2004.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RE nº 1, de 29 de julho, de 2005, que dispõe sobre a realização de Estudos de Estabilidade**. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf> Acesso em 21 outubro 2013.

CAMARGO, C. F. A.; SÁ, V. B.; NOGUEIRA, L. G.; **Estudo comparativo de dipirona gotas entre medicamentos de referência, genérico e similar comercializado na cidade de Trindade – GO**. II Seminário de Pesquisas e TCC da Faculdade União dos Goyazes. 2011.

CARNEIRO, M.; FERRAZ, T.; BUENO, M.; KOCH, E. B.; FORESTI, C.; LENA, F. V.; MACHADO, A. J.; RAUBER, M. J.; KRUMMENAUER, C. E.; LAZAROTO, M. D. O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. **Rev. Assoc. Med. Bras.**; vo. 57, n. 4, p. 421-424, 2011.

ESMERINO, A. L.; PEREIRA, V. A.; ADAMOWICZ, T.; BORGES, M. D.; TALACIMON, E. A.; SCHELESKY, M. E. Método Microbiológico para Determinação da Potência de Antimicrobianos. **Health Sciences**, Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde, Ponta Grossa, vol. 10, n.1, p. 53-60, mar. 2004.

FARAGO, P. V.; ESMERINO, A. L.; PAULA, J. P.; JACOB, S. J.; SERVAT, L. Método Microbiológico para o Doseamento da Potência da Amoxicilina em Suspensões Orais. **Acta Farm. Bonaerense**, vol. 25, n. 1, p. 6-12, 2006.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5ª ed. São Paulo: Ateneu, 2010.

FEGADOLLI, C.; SIMÕES, M. J. S.; JORGE, I. C.; TANAKA, K. S. S. Antibioticoterapia em crianças na prática diária em Unidades de Saúde de Araraquara-SP, **Rev. Ciênc. Farm.** n. 20: p. 125-142. 1997.

FERREIRA, A. O. **Guia prática da farmácia magistral**. 4 ed., rev. e ampl. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

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

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios Físico-químicos em farmácia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003.

FREITAS, R. A. A. **Desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica para a detecção e quantificação da Amoxicilina em músculo, por LC-MS/MS.** Dissertação de mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, 2008.

GOMES, M. L. P. C.; SOUZA, S. V. C. Validação de método para determinação de resíduos de amoxicilina aplicado à validação de limpeza em indústria farmacêutica de penicilínicos. **Quím. Nova.** vol.33, n.4, p. 972-977, 2010.

HOEFLER, R.; VIDOTTI, C. C. F.; MENEZES, E. S.; PINHEIRO, S. Ações que estimulam o uso racional de antimicrobianos. **Boletim Farmacoterapêutica**, n. 4, julho – agosto, 2006.

LOURENÇO, R. F. **Doseamento microbiológico de gentamicina por difusão em agar – proposta de delineamento experimental.** 2006. Dissertação (Mestrado em Área de Produção e Controle Farmacêuticos) Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo.

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. Dissertação. Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais.

OPPE, T. P. **Cefpiroma: desenvolvimento e validação de métodos analíticos e estudo da estabilidade.** 2007. Tese doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Porto Alegre.

SANTOS, S.; SÁ, A.; SAIÃO, A.; PECORELLI, C. Estabilidade do ácido fólico em suspensão oral extemporânea. **Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, 22: 223-232, 2005.

THOMPSON, J. E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos.** Porto Alegre: Artmed, 2006.

TRISSEL, L. A. **Trissels Stability of Compounded Formulations.** 4 ed. Washington (DC): **American Pharmacists Association**, 2009.

ANEXO - NORMAS DA REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Forma de apresentação de manuscritos:

• Estrutura

Cabeçalho: constituído por: Título do trabalho, que deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho; Autor (es) por extenso, indicando a(s) instituição (ões) a(s) qual (is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrónico. Estas informações devem constar na margem esquerda do texto e logo após a filiação.

Resumo: deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, Resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras.

Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica. Observar o limite máximo de 6(seis) unitermos.

Resumo em português: deve ser apresentado junto ao resumo em inglês e ser antecedido do título do artigo em português. O conteúdo deve e acompanhar o resumo em inglês.

Unitermos em português: devem acompanhar os unitermos em inglês e estar abaixo do Resumo.

Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, nos quais tais revisões tenham sido apresentadas.

Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos e em

animais devem, obrigatoriamente, fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

Resultados e Discussão: deverão ser apresentados de forma concisa e em ordem lógica. Tabelas ou figuras, quando possível, devem substituir o texto, na apresentação dos dados. Sempre que pertinente, fornecer as faixas, desvios padrão e indicar as significâncias das diferenças entre os valores numéricos obtidos. A discussão deve se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, procurando, sempre que possível, relacionar sua significância em relação a trabalhos anteriores da área. Especulações que não encontram justificativa para os dados obtidos devem ser evitadas. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

Conclusões: quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

Agradecimentos: devem constar de parágrafo à parte, antecedendo as referências bibliográficas, e ser compatíveis com as exigências de cortesia e divulgação.

Referências bibliográficas: devem ser organizadas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT NBR - 6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores. **A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Para exemplos, consultar o site www.bcq.usp.br.**

- **Apresentação dos originais:**

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço 1,5), utilizando o programa Word for Windows. Os trabalhos, acompanhados de carta de encaminhamento assinada por todos os autores, devem ser enviados, apenas por via eletrônica.

- **Informações Adicionais:**

Citação bibliográfica: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo, seguidas do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão et al. Caso haja mais de uma citação com mesmos autores e mesmo ano de publicação, diferencia-las com letras minúsculas junto ao ano.

Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser também, apresentados em arquivos separados e digitalizadas em formato TIF ou JPG com resolução de 300 dpi. **Cada fascículo da BJPS reproduzirá, na capa, figura escolhida de um dos trabalhos.** As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas apenas no título ou na legenda, respectivamente. Legendas e títulos devem acompanhá-las nos arquivos separados, assim como no texto.

Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.