

Análise da qualidade de cápsulas de cefalexina produzidas em farmácias de manipulação comercializadas na cidade de Caruaru – PE

Quality analysis of cephalixin capsules produced and commercialized in manipulation pharmacies in the city of Caruaru – PE

DOI:10.34119/bjhrv4n4-202

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 09/08/2021

Kellvin Costa Maciel

Discente de Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)
kellvincosta@hotmail.com

Adele Fernanda Silva Pinto

Farmacêutico formada pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)

Marcela Araujo da Silva

Farmacêutica formada pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)

Ariadeny Mayara Silva Pereira

Farmacêutica formada pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)

João Vitor Alves Lins

Farmacêutico formada pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)

Maria Letícia Moura Vitorino Ramos

Farmacêutico formada pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)

José João dos Santos Neto

Discente de Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)

Bruna Fernanda de Lima Arruda Holanda

Discente de Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)

João Pedro Alves Aragão

Discente de Farmácia do Centro Universitário Tabosa de Almeida - (ASCES-UNITA)

Risonildo Pereira Cordeiro

Docente do Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA)

RESUMO

Objetivo: Avaliar a qualidade de amostras de cápsulas duras do antibiótico cefalexina produzidas e comercializadas em farmácias magistrais da cidade de Caruaru – PE, observando os parâmetros de potência da cefalexina manipulada, características organolépticas e peso-médio. **Métodos:** Para o doseamento do antibiótico foi utilizado o método microbiológico de difusão em ágar utilizando cilindros com aplicação de diluições do medicamento em concentrações de 2.5µ/ml, 5.0 µ/ml e 10 µ/ml os quais geraram diferentes diâmetros de halos de inibição do microrganismo teste *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p. Para verificação da conformidade do conteúdo foi feito o peso médio das amostras. **Resultados:** A análise dos dados revelou que grande parte das farmácias da cidade comercializam cápsulas de cefalexina fora dos padrões estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira, visto que seis das sete amostras analisadas estavam reprovadas em relação ao peso médio. Além disso, nenhuma das amostras atingiu o mesmo padrão de potência antimicrobiana obtido com o padrão USP no ensaio microbiológico. **Conclusão:** Conclui-se que se faz necessário um acompanhamento contínuo dos medicamentos, em especial antimicrobianos, produzidos em farmácias de manipulação.

Palavras-chave: Antibiótico, Cefalexina, Doseamento, Peso-médio, Potência.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the quality of samples of cephalexin antibiotic hard capsules produced and sold in compounding pharmacies in the city of Caruaru - PE, observing the parameters of manipulated cephalexin potency, organoleptic characteristics and average weight. **Methods:** For the dosage of the antibiotic the microbiological method of agar diffusion was used using cylinders with application of dilutions of the drug at concentrations of 2.5µ/ml, 5.0 µ/ml and 10 µ/ml which generated different diameters of inhibition halos of the test microorganism *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p. To verify the compliance of the contents, the average weight of the samples was taken. **Results:** The analysis of the data revealed that a large part of the pharmacies in the city market cephalexin capsules outside the standards established by the Brazilian Pharmacopeia, since six of the seven samples analyzed were reprovred in relation to the average weight. In addition, none of the samples reached the same antimicrobial potency standard obtained with the USP standard in the microbiological assay. **Conclusion:** We conclude that a continuous monitoring of medications, especially antimicrobials, produced in compounding pharmacies is necessary.

Keywords: Antibiotic, Cephalexin, Dosing, Weight-medium, Potency.

1 INTRODUÇÃO

Os antibióticos são fármacos largamente utilizados pela população, e quando usados indiscriminadamente pode levar ao surgimento de bactérias resistentes aos medicamentos, sendo justificado, por isso, um controle especial sobre sua administração⁽¹⁾.

A cefalexina é um antibiótico β-lactâmico da classe da cefalosporina de primeira geração. A primeira cefalosporina foi descoberta em 1954, a partir do fungo

Cephalosporium acremonium. O mecanismo de ação dessa classe de medicamentos é a lise da parede celular bacteriana, do mesmo modo que as penicilinas, que além de estimularem a produção de autolisinas bacterianas, interferem, por meio da inibição de enzimas envolvidas no processo de transpeptidação, na síntese da parede celular de peptidoglicano⁽²⁾.

A resistência bacteriana a antibióticos há pelo menos 15 anos, tornou-se um problema de saúde pública mundial. No Brasil, em 2010 após surto de uma bactéria multirresistente, a *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*(KPC), em diversos hospitais em pelo menos seis estados da Federação, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou norma restringindo a venda desses medicamentos, a RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010 (RDC 44/2010), determinou que a dispensação de medicamentos a base de antimicrobianos de venda sob prescrição somente poderia ser efetuada mediante receita de controle especial, sendo a 1ª via retida no estabelecimento farmacêutico e a 2ª via devolvida ao paciente, atestada, como comprovante do atendimento⁽³⁾.

As farmácias de manipulação têm apresentado crescimento exponencial nos últimos anos, de acordo com dados da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), o Brasil já é o maior mercado mundial de farmácias de manipulação, são 7 mil estabelecimentos do gênero no país, que teve um crescimento de 40% entre os anos de 2002 e 2008⁽⁴⁾.

A Farmacopeia Brasileira em sua 5ª edição define medicamento magistral como, todo medicamento cuja prescrição pormenoriza a composição, a forma farmacêutica e a posologia. É preparado na farmácia, por um profissional farmacêutico habilitado ou sob sua supervisão direta em que está estabelecida a relação prescritor-farmacêutico-usuário e destinado a um paciente individualizado⁽⁵⁾.

Os testes de controle de qualidade são valiosas ferramentas na garantia da segurança do paciente e da eficácia do medicamento. Nesse sentido, é de suma importância o monitoramento de todas as etapas do processo de fabricação dos medicamentos manipulados em farmácias de manipulação, desde a matéria-prima até o produto acabado, estabelecendo inclusive normas de boas práticas de fabricação⁽⁶⁾.

Controle de qualidade, segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª ed., é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade⁽⁵⁾.

De acordo com a RESOLUÇÃO-RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiniais para Uso Humano em Farmácias, devem ser realizados, de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outro Compendio Oficial reconhecido pela ANVISA, no mínimo, os seguintes ensaios em todas as preparações magistrais e oficinais sólidas: descrição, aspecto, caracteres organolépticos, peso médio, sendo que quando realizado o ensaio de peso médio, devem ser calculados também, o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio⁽⁶⁾.

Para se obter concentrações terapêuticas com a capacidade de matar ou inibir o crescimento bacteriano é necessário que a potência do antimicrobiano esteja adequada nas preparações farmacêuticas que serão administradas ao paciente, cuja infecção se deseja combater⁽⁷⁾.

A potência dos antibióticos geralmente é determinada, comparando-se a dose com a qual se inibe o crescimento de um microrganismo adequado e susceptível com a dose da preparação do antibiótico de referência nas mesmas condições de trabalho. Uma redução na atividade microbiana pode revelar mudanças não demonstráveis por métodos químicos⁽⁸⁾.

Os métodos microbiológicos geralmente utilizam um padrão de referência para se determinar uma possível perda da atividade antimicrobiana. A Farmacopeia Americana recomenda a utilização de procedimentos microbiológicos para a determinação da potência dos antibióticos nas apresentações farmacêuticas⁽⁷⁾.

Cápsula, segundo a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, é a forma farmacêutica sólida em que o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, usualmente, contendo uma dose única do princípio ativo. Normalmente é formada de gelatina, mas pode, também, ser de amido ou de outras substâncias⁽⁵⁾.

Dentre as diferentes formas farmacêuticas manipuladas em farmácias, as cápsulas gelatinosas duras são as mais utilizadas. A cápsula dura consiste de duas seções cilíndricas pré-fabricadas (corpo e tampa) que se encaixam e cujas extremidades são arredondadas. É tipicamente preenchida com princípios ativos e excipientes na forma sólida⁽⁵⁾.

Muitas vezes, as cápsulas de gelatina dura proporcionam fármacos com biodisponibilidade melhor ou igual àquela obtida por comprimidos, visto que as pequenas partículas do fármaco não são submetidas ao processo de compressão. As cápsulas de

gelatina dissolvem-se rapidamente nos líquidos do TGI, liberando seu conteúdo, que se dispersa e, assim, favorece a dissolução do fármaco. Entretanto, a velocidade de dissolução é dependente de uma série de fatores, tais como: solubilização do invólucro de gelatina; velocidade dos processos de desagregação e dissolução do conteúdo da cápsula⁽⁹⁾.

Considerando a necessidade do controle da boa qualidade de medicamentos manipulados objetivou-se, efetivar um estudo sobre a cápsula de cefalexina produzidas e comercializadas por farmácias de manipulação da cidade de Caruaru – PE.

2 MÉTODOS

As amostras analisadas foram adquiridas em sete farmácias de manipulação, localizadas no município de Caruaru, que representam 100% das cápsulas, produzidas e comercializadas do antimicrobiano cefalexina, identificadas por A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 e a amostra padrão como A8. Como referência foi utilizada cefalexina padrão USP obtida de fornecedor idôneo, mediante apresentação de receituário especial. Para as análises foram feitos o peso médio e o ensaio microbiológico de difusão em ágar utilizando cilindros.

A determinação de peso das cápsulas foi realizada segundo os critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira 5^a ed. Foram pesadas individualmente vinte unidades de cada amostra para a determinação do peso médio e do desvio padrão. A variação individual permitida é de $\pm 7,5\%$ e pode-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite especificado, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro do percentual indicado.

Para a realização da determinação da potência das cápsulas, o método analítico empregado foi à difusão em ágar-cilindro em placa⁽¹⁰⁾. Este método ofereceu condições para traçar uma curva que gerou a relação entre o diâmetro dos halos de inibição e a potência do antibiótico. O meio de cultura utilizado foi o ágar Mueller-Hinton. No preparo do inóculo, foi feita uma suspensão bacteriana em solução de cloreto de sódio a 0,9%. A concentração do inóculo foi padronizada comparando-se a turbidez do inóculo com o padrão 0,5 da escala de MacFarland, sendo o microrganismo padrão utilizado o *Staphylococcus aureus* ATCC, em seguida, com essa suspensão bacteriana, procedeu-se o semeio em tapete nas placas, que foram incubadas em estufa por período entre 18 a 24 horas a 37°C.

Para as amostras de cefalexina testadas e a amostra padrão, foram preparadas soluções em cloreto de sódio a 0,9% nas seguintes concentrações: 2,5 µg/ml, 5,0µg/ml e 10µg/ml. Os cilindros foram passados rapidamente pelo bico de Bunsen e colocados sobre as placas de Petri semeadas, foram aplicados dentro dos cilindros por meio de pipeta 0,2 mL das diferentes soluções, procedendo-se a incubação dessas placas por 24 horas em estufa a 37°C. Os experimentos foram realizados em duplicata para cada amostra de cefalexina e o padrão. Após isso, foram lidos os diâmetros dos halos de inibição.

Os resultados foram analisados estatisticamente através de programa informatizado, Excel 2019, e representados por gráficos e tabelas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As amostras estudadas foram obtidas em sete farmácias de manipulação da cidade de Caruaru-PE. Foram analisadas as características gerais da cefalexina sendo os parâmetros, a presença ou ausência de cor, aroma, peso médio e solubilidade dos mesmos. As amostras em cápsulas de cefalexina apresentaram-se como um pó de cor branca, com concentrações de 500mg e solúvel em cloreto de sódio a 0,9% o que foi observado em 100% delas apresentando-se em conformidade com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, Tabela 1.

Tabela 1 – Características Gerais da Cefalexina

Amostras (A)	Cor	Estado Físico	Concentração	Aspecto	Solúvel em cloreto de sódio	Odor
A1	Branca	Pó	500mg	Cápsula	Sim	Característico
A2	Branca	Pó	500mg	Cápsula	Sim	Característico
A3	Branca	Pó	500mg	Cápsula	Sim	Característico
A4	Branca	Pó	500mg	Cápsula	Sim	Característico
A5	Branca	Pó	500mg	Cápsula	Sim	Característico
A6	Branca	Pó	500mg	Cápsula	Sim	Característico
A7	Branca	Pó	500mg	Cápsula	Sim	Característico

Fonte: MACIEL KC, et al., 2020.

A qualidade do resultado terapêutico do antibiótico vai depender de vários fatores para que este seja aceito, adquirindo um resultado de uma antibioticoterapia, sendo necessário levar em considerações as dosagens e os aspectos organolépticos(12).

Por outro lado, ao verificar os pesos das cápsulas individualmente os resultados obtidos revelaram em várias das amostras a não conformidade com os padrões Farmacopéicos. A análise dos resultados da formulação da amostra A2 indicou que oito cápsulas estavam com peso abaixo do limite inferior, descartando a possibilidade de uma

dosagem uniforme. Na amostra A1 três cápsulas não alcançaram os limites mínimos e 04 cápsulas ultrapassaram o limite superior de 7,5%, corroborando com problemas de uniformidade de conteúdo já descritos por MARCATTO(13), Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição da variação de peso das cápsulas manipuladas de cefalexina 500 mg.

Amostra	Peso Médio (g)	Maior peso encontrado (g)	Menor peso encontrado (g)	Desvio Padrão	Qtde. Total de pó nas cápsulas (g)
A1	0,531	0,580	0,466	0,0318	10,625
A2	0,4932	0,518	0,463	0,0138	9,865
A3	0,5704	0,595	0,547	0,0156	11,408
A4	0,5202	0,543	0,496	0,0137	10,405
A5	0,6623	0,709	0,624	0,0249	13,246
A6	0,633	0,691	0,566	0,0341	12,662
A7	0,5633	0,576	0,550	0,0076	11,266

Fonte: MACIEL KC, et al., 2020. *Limite de variação ($\pm 7,5\%$): limite superior 0,564g; limite inferior 0,485g.

Considerando que a cefalexina apresenta fator de correção de 1.05, o peso desejado para as cápsulas é de 525mg para uma formulação de cefalexina de 500mg, entretanto, a Farmacopéia Brasileira estabelece o limite de até $\pm 7,5\%$ como tolerável para formulações de cápsulas com peso ≥ 500 mg. Com relação ao peso médio do conteúdo das cápsulas, 43% das farmácias apresentaram valor fora dos limites estabelecidos, sendo esses acima dos 7,5%.

Conforme MARCATTO em uma análise com cápsulas de captopril manipuladas, verificou-se que das quatro amostras, duas foram reprovadas no ensaio de peso médio, provavelmente devido a problemas durante o encapsulamento. Estes dados denotam a necessidade da implementação do controle em processo a fim de garantir a qualidade dos produtos manipulados⁽¹³⁾.

Comparando os resultados do peso médio com o limite preconizado pelo compêndio oficial, das farmácias analisadas somente uma apresentou-se dentro dos padrões desejáveis, estando todas as 20 cápsulas com peso dentro do padrão⁽⁵⁾. Todas as outras amostras apresentaram seis ou mais cápsulas fora dos limites estabelecidos, ou seja, cápsulas contendo 7,5% a mais ou a menos do peso esperado.

Ainda com relação ao peso do conteúdo das cápsulas individualmente, duas das farmácias analisadas apresentavam cápsulas com peso extrapolando, para mais, o dobro da porcentagem indicada como limite, ou seja, com variação igual ou maior que 15%, sendo que, numa delas, essa incidência era de 85% das cápsulas e na outra de 100% das cápsulas.

Problemas comumente relatados em cápsulas duras manipuladas com desvios de qualidade relacionados à quantidade de princípio ativo, e a variação granulométrica das matérias-primas, acarretam a variação na uniformidade de conteúdo, fator que influencia diretamente os parâmetros biofarmacêuticos de formas farmacêuticas sólidas⁽¹⁴⁾.

Conforme observado por Defáveri *et al.*, 2012, esses resultados indicam a necessidade de revisão dos procedimentos de manipulação, que envolvem o processo de pesagem, mistura dos pós, e o processo de encapsulação⁽¹⁵⁾.

Já os resultados referentes aos diâmetros dos halos em centímetros das cápsulas de cefalexina estudada, apresentam – se em três concentrações diferentes, as quais seguiram o método de difusão de cilindros em ágar, Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos halos de inibição em milímetros obtidos nas diferentes concentrações de diluição do antibiótico.

Amostra Concentração	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8 (Padrão USP)
2,5 µg	7	7	7	7	7	10	7	7
5,0 µg	14	12	12	7	12	14	11	16
10,0 µg	15	19	17	10	16	18	18	23

Fonte: MACIEL KC, et al., 2020.

Como podemos observar na Tabela 3, quanto ao potencial de inibição, observou-se que na concentração mínima de 2,5µg/mL, apenas a amostra da farmácia A6 estavam com um potencial de inibição superior com a amostra padrão USP. Já nas concentrações de 5,0µg/mL e 10,0µg/mL, das sete farmácias analisadas, todas se apresentaram abaixo do padrão USP.

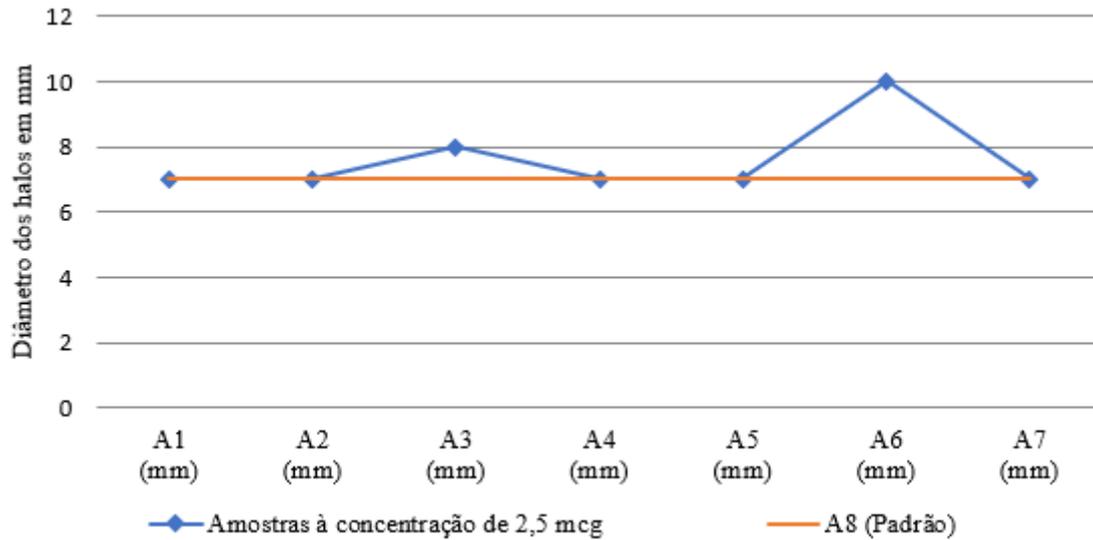
A ocorrência dos diferentes resultados obtidos nas análises do antimicrobiano, evidenciou uma grande variabilidade no potencial de ação, o qual pode ocasionar problemas quanto ao uso terapêutico. A avaliação do potencial é muito importante no controle e na garantia da qualidade das diversas formas farmacêuticas⁽¹⁶⁾.

Apenas 14% das farmácias avaliadas apresentaram a potência da cefalexina de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira⁽¹¹⁾. Enquanto 86% das farmácias apresentaram valores inferiores ao recomendado pelos compêndios oficiais, quando comparado com a amostra padrão analisada

A amostra A4 apresentou halos muito inferiores em relação a todas as amostras analisadas. Já a potência média da A6, apresentou valor acima do padrão indicado para a primeira diluição. Notando-se que os medicamentos manipulados podem apresentar

desvios de qualidade o qual resulta em uma ineficácia de tratamento ao pacientes, não tendo o tratamento adequado, devido à baixa quantidade dos princípios ativos⁽¹⁷⁾, Gráfico 1.

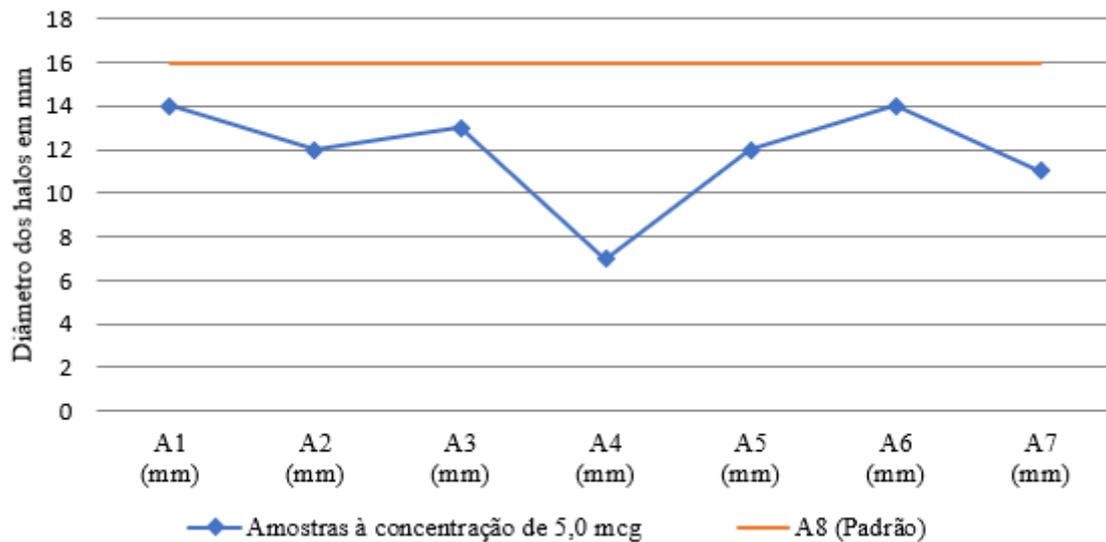
Gráfico 1 – Zona de inibição em milímetros produzida pela diluição de cefalexina a 2,5 µg, no eixo vertical, de acordo com a amostra.



Fonte: MACIEL KC, et al., 2020.

Nota-se que à diluição de 2,5 µg não houve grande variação com relação ao halo de inibição observado no padrão USP (A8), à exceção da amostra A6 que apresentou uma variação de 3 mm maior que as demais.

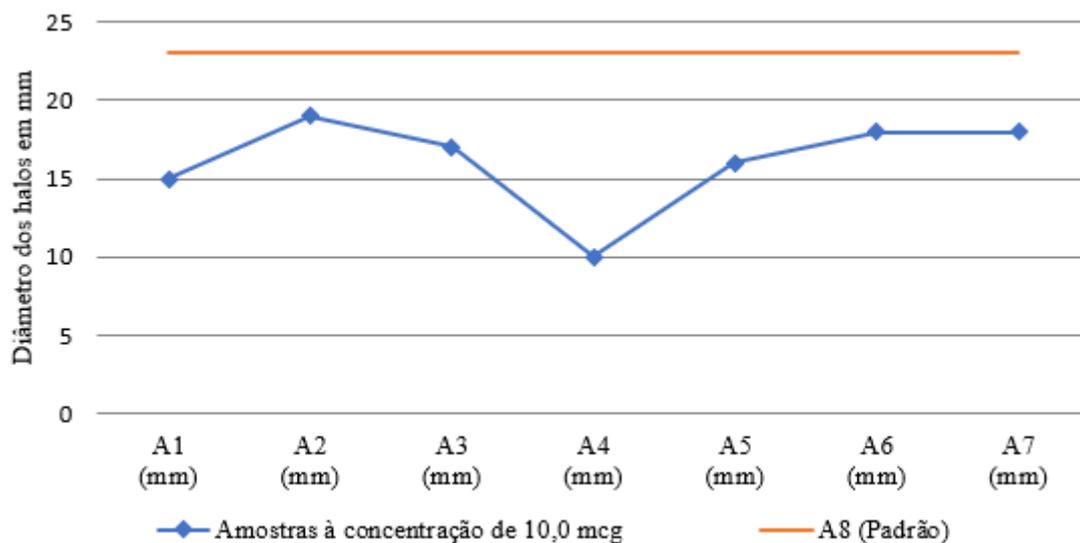
Gráfico 2 – Zona de inibição em milímetros produzida pela diluição de cefalexina a 5,0 µg, no eixo vertical, de acordo com a amostra.



Fonte: MACIEL KC, et al., 2020.

Na concentração de 5,0 µg, foram observadas variações quanto ao potencial inibitório do antibiótico, sendo a da amostra A4 a mais proeminente, 9 mm menor resultando em uma variação de 58% em relação ao padrão e 48 pontos percentuais menor que a potência mínima aceita pelos padrões farmacopeicos.

Gráfico 3 – Zona de inibição em milímetros produzida pela diluição de cefalexina a 10,0 µg, no eixo vertical, de acordo com a amostra.



Fonte: MACIEL KC, et al., 2020.

Acentuadas variações foram percebidas na terceira diluição do antibiótico, 10,0 µg, sendo que nenhuma das amostras atingiu zona de inibição semelhante a do padrão. A Farmacopeia Brasileira preconiza o limite de variação da potência do antibiótico entre 90

e 100%. Sendo assim, observa-se que apenas uma das amostras estudadas atingiu se manteve, no ensaio microbiológico, dentro dos limites estabelecidos pelo compêndio, atingindo na potência média 101%⁽¹¹⁾.

A correlação entre a concentração inibitória mínima (CIM) e níveis teciduais após administração do fármaco é que fundamentam o conceito de sensibilidade ou resistência bacteriana, sendo assim, estimando-se que até certo diâmetro as concentrações no ágar são similares às do plasma, conclui-se que a bactéria, sensível ou resistente *in vitro*, também o será *in vivo*. Antimicrobianos são considerados eficazes quando atingem concentrações pelo menos equivalentes as CIM no sítio de infecção⁽¹²⁾.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos indicam a qualidade adequada da matéria-prima utilizada, porém necessita de revisão nos procedimentos de manipulação, visto que foram detectados problemas quanto ao peso das cápsulas e a dosagem do antibiótico. A baixa qualidade do medicamento manipulado pode acarretar em risco à saúde do paciente que está fazendo uso da terapia com antibiótico, visto que pode agravar uma infecção ao não combatê-la eficientemente, ou, ser um fator determinante para a estimulação da multirresistência bacteriana. Sendo assim, infere-se a necessidade de um maior controle das farmácias em todas as etapas que envolvem o processo de manipulação, pesagem, mistura, encapsulação, e as demais etapas intermediárias a essas, visando a correta dosagem do princípio ativo e maior uniformidade do conteúdo, com vistas a garantia da qualidade do medicamento e à segurança do tratamento farmacoterapêutico do paciente.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Estendemos nossos agradecimentos ao Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA) pela oferta da infraestrutura necessária para a realização da pesquisa e ao professor orientador Msc. Risonildo Pereira Cordeiro pela sua disponibilidade e proatividade.

REFERÊNCIAS

2. Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica 11^a ed. Mcgraw-hill Interamericana. Rio de Janeiro. 2007.
3. Anvisa. Nova versão do SNGPC inclui dados sobre antibióticos 2013.
4. Farias BB, Hahn LMD, Lisboa MM, Vianna FC. A Gestão do Conhecimento estruturando um modelo de Gestão Estratégica para a Farmácia de Homeopatia e Manipulação. QUINTESSÊNCIA. Rio de Janeiro. 2008.
5. Brasil. Farmacopeia Brasileira 5^a ed., Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília. 2010. ANVISA.
6. Brasil. Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais para uso humano em farmácias. Diário Oficial da União de 10 de outubro de 2007.
7. Esmerino LA, Pereira AV, Adamowicz T, Borges DM, Talacimon EA, Schelesky ME. Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos. Ponta Grossa, 2004.
8. United States Pharmacopeia Convention. “The United States Pharmacopeia”: 22^a ed., Rockville – em Método Microbiológico para o Doseamento da Potência da Amoxicilina em Suspensões Orais. 1990 – artigo 01.
9. Serra CHR. Avaliação Biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência. 1998. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. 1998.
10. Fröhlich PE, Schapoval EES. Doseamento microbiológico do norfloxacino, método da difusão em ágar (cilindro em placas). Rev. Ciênc. farm. São Paulo. 1990;12 p.161-65.
11. Brasil. Farmacopéia Brasileira. 5^a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010. p.758
12. Farago PV, Esmerino LA, Paula JP, Jacob JS, Servat L. Método Microbiológico para o Doseamento da Potência da Amoxicilina em Suspensões Orais. Acta Farm. Bonaerense. 2005.
13. Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolim TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada. 2005; 26(3):221-225.
14. Barracat MM, Fregonezi MMN, Gouveia EF, Meneguelli L, Hizuka CM. Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol. Semina: Ci. Biol. Saúde, Londrina. 2001;22 p. 19-24.

15. Defáveri MAS, Laporta LV, Santos MR, Silveira RL, Alves MP, Rubim AM. Quality evaluation of sibutramine hydrochloride capsules compounded in pharmacies. *Disc. Scientia*. 2012;13:71-83.

16. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília. 2004;1(4).

17. Carvalho AC. O impacto negativo da pirataria no cenário mercadológico e as dificuldades no combate a falsificação. *Revista do IBRAC*. 2005 p. 47-84.