

Análise do teor de ácido acetilsalicílico 100mg em comprimidos comercializados no município de Gurupi-TO

Analysis of content of acetylsalicylic acid 100mg tablet marketed in the city of Gurupi-TO

Millena Pereira Xavier¹, Sara Falcão de Sousa²

RESUMO

Introdução: O grande avanço tecnológico e o aparecimento de novos medicamentos, que contribuem para a melhoria da qualidade de vida da população, fizeram com que uma área de comércio ilícito se destacasse através da venda de fármacos adulterados ou até mesmo falsificados. **Objetivo:** Analisar o teor de ácido acetilsalicílico 100mg por comprimido comercializados em farmácias e drogarias do município de Gurupi-TO. **Material e Método:** Pesquisa de campo do tipo investigativa, descritiva e de caráter exploratório. As análises foram realizadas através do método analítico descrito na Farmacopéia Brasileira em 12 amostras de ácido acetilsalicílico 100mg por comprimido de diferentes

lotes e laboratórios farmacêuticos comercializados nas farmácias e/ou drogarias do município de Gurupi-Tocantins. Os testes realizados foram de peso médio e doseamento. **Resultados:** Das amostras analisadas todas se encontravam fora da especificação, totalizando 100% das amostras. **Conclusão:** A partir dos resultados obtidos com o presente estudo é possível concluir que as amostras encontram-se reprovadas em testes primordiais para verificação da qualidade do medicamento.

Descritores: Ácido acetilsalicílico. Controle de qualidade. Adulteração. Falsificação.

ABSTRACT

Introduction: The technological breakthrough and the appearance of new drugs, which contribute to improving the quality of life, caused an area of illicit trade stood out through the sale of adulterated drugs or even falsified. **Objective:** To analyze the content of acetylsalicylic acid 100mg per tablet sold in pharmacies in the city of Gurupi-TO. **Methods:** Field study the type investigative, descriptive and exploratory. The analyzes were performed using the analytical method described in the Brazilian Pharmacopoeia 12 samples of acetylsalicylic acid 100mg per tablet and lots of different pharmaceutical

companies marketed in pharmacies and/or drugstores in the city of Gurupi-Tocantins. The tests were medium weight and assay. **Results:** From the samples analyzed were all out of specification, totaling 100% of the samples. **Conclusion:** From the results obtained in this study it can be concluded that the samples are deprecated in primary tests to verify the quality of the product.

Descriptors: Acetylsalicylic acid. Quality control. Tampering. Falsification.

¹ Farmacêutica. Graduada pelo Centro Universitário UnirG, Gurupi (TO). Email: millena15@hotmail.com

² Farmacêutica. Mestre em Ciência da Motricidade Humana/ Universidade Castelo Branco/RJ. Profª Adjunto I do Curso de Farmácia do Centro Universitário UnirG, Gurupi (TO). Email: sarafalcao@unirg.edu.br

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Millena Pereira Xavier. Rua 06 Qd 38 Lt 16, Bairro Waldir Lins, CEP 77423-140, Gurupi – TO, Telefone: (63) 8437-5758. Email: millena15@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Medicamentos são todos os produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnósticos. Constituem a área de preocupação sanitária mais antiga, juntamente com os gêneros alimentícios.¹

O grande avanço tecnológico e o aparecimento de novos medicamentos que contribuem para a melhoria da qualidade de vida da população faz com que uma zona de comércio ilícito se destaque. Dessa forma, a venda de fármacos adulterados ou até mesmo falsificados ocorre livremente, pois a precariedade de recursos econômicos da população e a decadência dos sistemas de saúde são condições que levam a sociedade a buscar novas formas de aquisição de medicamentos, visando principalmente à redução de gastos.

Há algum tempo a sociedade brasileira tem sido abalada com notícias relatando a apreensão de medicamentos falsificados ou fora das especificações de qualidade necessárias à sua eficácia. Estas contravenções são caracterizadas, frequentemente, pela substituição do medicamento por placebos, que não contêm o princípio ativo, ou por alteração da quantidade deste princípio ativo o que reduz ou anula a ação do medicamento.²

As indústrias buscam melhorar a produção, investindo na qualidade de seus produtos, diminuindo prejuízos e aumentando seus lucros. A pesquisa com base em controle de qualidade é um requisito para garantir a regularidade e uniformidade dos produtos.³

Ao realizar a compra de um medicamento, espera-se que ele tenha qualidade e eficácia, que mantenha sua ação farmacológica preservada e que a sua toxicidade seja a mínima possível, pois tanto o princípio ativo, os veículos, quanto os excipientes podem causar efeitos ao paciente que podem ser desejáveis ou indesejáveis.

A Organização Mundial de Saúde relata que 25% dos medicamentos comercializados em países em desenvolvimento como o Brasil são falsificados, gerando um prejuízo de 75% bilhões de dólares no faturamento do setor farmacêutico. Recentemente foi publicada uma pesquisa pelo Instituto Americano de Medicina que diz que a falsificação de medicamentos é um grave problema de saúde pública, podendo ocasionar doenças e/ou mortes pela ineficácia terapêutica e/ou efeitos colaterais e reações adversas motivadas por estas drogas. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) alerta que medicamentos de baixo

custo podem na maioria das vezes apresentar origem duvidosa, ou seja, serem falsificados.⁴

Medicamentos similares apresentam baixo custo no setor farmacêutico, e muitas vezes por isso, são de constante utilização pelos órgãos de saúde pública dos municípios e hospitais no Brasil. Empresas que comercializam este tipo de produto, comumente os colocam em primeiro lugar em vendas, licitações, facilitando processos de aquisição e reposição de estoque.⁵

Os altos índices de venda despertam o interesse da indústria farmacêutica, pois quanto mais se vende mais se lucra. Com isso, se estimula um lado ilícito, podendo estes tais medicamentos ser adulterados ou até mesmo falsificados.

É de extrema gravidade para a saúde pública a possibilidade destes medicamentos não serem eficazes. Isto se agrava ao considerar que a população atendida nos sistemas locais de saúde é representada, normalmente, por cidadãos de baixa renda, com condições financeiras limitadas para adquirir estes e outros medicamentos em farmácias e drogarias comerciais.⁵

Entre os medicamentos, se destaca o ácido acetilsalicílico (AAS), um medicamento usado há mais de 100 anos, mostrando grande popularidade e aceitação social. Seu índice de venda está aumentando a cada dia, pois além de ter ação comprovada como analgésico e antitérmico, também é usado em distúrbios cardiovasculares e no diabetes.⁶

Portanto, a pesquisa teve como objetivo analisar o teor de ácido acetilsalicílico 100mg em comprimidos de diferentes laboratórios comercializados nas farmácias e drogarias do município de Gurupi-TO, de forma a verificar o seu potencial de ação terapêutica *in vitro*.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo de caráter exploratório e descritivo, realizado por meio de análises no laboratório de controle de qualidade do Centro Universitário UNIRG, com soluções preparadas conforme as especificações da Farmacopéia Brasileira.⁷

O estudo foi realizado com amostras de comprimidos de ácido acetilsalicílico com dosagem de 100mg de diferentes laboratórios, as quais foram compradas pelas pesquisadoras em farmácias e drogarias do município de Gurupi-TO.

As amostras de diferentes marcas que foram apresentadas pelo vendedor da farmácia em primeira instância são as que foram

selecionadas para realização das análises. Foram analisadas amostras de 12 laboratórios distintos, distribuídas em 37 farmácias e drogarias do município de Gurupi-TO, sendo uma quantidade de 40 comprimidos de cada laboratório, 30 comprimidos para análise em triplicata e 10 comprimidos para re-análise e contraprova. Totalizando uma quantidade de 480 comprimidos. As análises foram realizadas entre os meses de Julho e Setembro do ano de 2010.

Foram incluídas na pesquisa todas as marcas de ácido acetilsalicílico 100mg por comprimido que tinham quantidade suficiente para realização das análises.

Todas as farmácias e/ou drogarias do município de Gurupi-TO foram visitadas com a finalidade de se obter sempre uma nova marca para novas amostras, no entanto, as marcas que já haviam sido apresentadas e compradas em farmácias e/ou drogarias visitadas anteriormente foram excluídas da pesquisa. Não houve nenhuma marca que apresentasse insuficiência de amostra para realização das análises.

Para análise de teor de princípio ativo presente nos comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg/cp foram empregados os procedimentos metodológicos descritos na Farmacopéia Brasileira sendo a volumetria a técnica empregada, descrita a seguir.⁷

AAS INFANTIL 100mg – USP 23 / TEOR - Limite: 90% a 110% (90 – 110 mg/comp.)

Pesou-se 10 comprimidos e estabeleceu-se o seu peso médio. Pulverizou-se e pesou-se analiticamente o equivalente a 500mg (cinco pesos médios), transferindo para um Erlenmeyer de 250mL. Adicionou-se 20mL de Hidróxido de Sódio 0,5N e levou-se a mistura para aquecer brandamente por 10 minutos. Resfriou-se, e juntou com três gotas de Fenolftaleína SI e titulou-se o excesso de Hidróxido de Sódio 0,5N com Ácido Clorídrico 0,5N (SV). Fez-se um branco para correção necessária. Cada mL de NaOH 0,5N (SV) equivale a 45,04mg de $C_9H_8O_4$ (ácido acetilsalicílico) produto deve ser mantido com mínima umidade, pois a presença de água o hidrolisa, liberando ácido salicílico e ácido acético.⁹

CÁLCULO:

$$\frac{(V_{br} - V_a) \times Fc \text{ HCl} \times 45,04}{5} = X \text{ mg/comp.}$$

5

Onde: V_{br} = volume gasto pelo branco

V_a = volume gasto pela amostra

$Fc \text{ HCl}$ = fator de correção do HCl

$$\frac{100 \text{ mg/cp}}{X \text{ mg/cp.}} = \frac{100\%}{Z}$$

Onde: Z = porcentagem de princípio ativo/cp.

Para preparo das soluções padrão foram realizadas as seguintes técnicas e utilizados os reagentes especificados a seguir:

Observação: Métodos analíticos descritos na Farmacopéia Brasileira 4ª edição, 1988.⁷

➤ **Solução de Hidróxido de Sódio (NaOH) 0,5 N.**

Especificação: Contém 40,0 g de hidróxido de sódio P.A em 500 ml de água destilada.

➤ **Solução de Ácido Clorídrico (HCl) 0,5 N.**

Especificação: Contém 43 ml de solução concentrada de ácido clorídrico em quantidade suficiente de água destilada para preparar 1000 ml.

➤ **Fenolftaleína SI.**

Especificação: Solução 0,1% (p/V) em etanol 80%.

➤ **Indicador Vermelho de Metila**

Especificação: Contem 0,1g de vermelho de metila com 1,85 ml de hidróxido de sódio 0,2 M e 5 ml de etanol 90%. Após dissolução, completou-se o volume de 250 ml com etanol a 50%.

➤ **Procedimento para determinação do Fc (Fator de correção) da Solução de Ácido Clorídrico 0,5 N.**

Pesou-se 1,5 gramas de Carbonato de sódio P.A e dissolveu-se em 100 ml de água destilada. Adicionou-se duas gotas do indicador vermelho de metila e titulou-se com a solução de HCl a 0,5 N.

Cálculo:

$$F_c = \frac{\text{massa do carbonato de sódio} \times 1000}{\text{Volume gasto de HCl} \times 52,99}$$

Sendo: índice padrão: 52,99

Volume gasto de HCl: 51 ml

Fc: 0,55

Análise Estatística

Os dados coletados foram analisados, processados e apresentados em forma de gráficos e tabelas utilizando a análise de inferência estatística através do programa Microsoft Excel.

RESULTADOS

A Farmacopéia Brasileira⁷ estabelece que a faixa de especificação do teor de comprimido de AAS 100mg deve estar entre 90 a 110% (90 a

110mg/cp) para exercer eficácia terapêutica durante seu prazo de validade.⁷ Das 12 amostras analisadas, todas apresentaram um teor de princípio ativo abaixo do exigido pela especificação, conforme pode se observar na Tabela 01.

Tabela 01: Características das amostras de ácido acetilsalicílico comercializados em farmácias e drogarias do município de Gurupi/Tocantins/Brasil.

Amostra	Lote	Data de Validade	Análise	Média (mg)	CV (%)	Desvio Padrão	Teor	Teor Médio (%)
A	807328	10/2010	A1	0,114	1,49	0,0017	40,39	43,19
			A2	0,117			46,79	
			A3	0,117			42,39	
B	13388S	11/2010	B1	0,143	2,98	0,0042	44,79	41,32
			B2	0,135			38,79	
			B3	0,141			40,39	
C	4445	12/2010	C1	0,139	0,42	0,0006	40,79	40,92
			C2	0,139			42,39	
			C3	0,138			39,59	
D	93170	08/2010	D1	0,136	2,19	0,0031	42,79	41,86
			D2	0,142			45,19	
			D3	0,140			37,59	
E	01161520	08/2011	E1	0,162	3,87	0,006	47,59	46,66
			E2	0,155			47,99	
			E3	0,150			44,39	
F	0653493	08/2011	F1	0,127	0,79	0,001	40,39	46,79
			F2	0,126			53,59	
			F3	0,128			46,39	
G	143360	09/2010	G1	0,163	6,89	0,0105	43,19	39,46
			G2	0,142			37,99	
			G3	0,150			37,19	
H	94696	01/2011	H1	0,139	0,82	0,0012	42,79	41,19
			H2	0,141			40,39	
			H3	0,151			40,39	
I	2348	11/2011	I1	0,134	6,59	0,0091	45,19	43,59
			I2	0,148			45,19	
			I3	0,131			40,39	
J	090205	11/2011	J1	0,127	4,0	0,0052	45,94	49,17
			J2	0,136			50,79	
			J3	0,127			50,79	
K	1197	11/2010	K1	0,117	7,17	0,0089	46,79	45,99
			K2	0,121			42,79	
			K3	0,134			48,79	
L	226640	06/2011	L1	0,159	7,76	0,0119	54,39	58,12
			L2	0,162			70,39	
			L3	0,140			49,59	

As amostras analisadas quanto ao teor podem estar adulteradas, falsificadas ou com sérios desvios de qualidade, pois se apresentam muito abaixo dos parâmetros farmacopéicos, sendo a amostra que

apresentou maior teor foi a de letra L (58,12% - Validade: 06/2011), e menor teor de letra G (39,46% - Validade: 09/2011), conforme podemos observar na Figura 1.

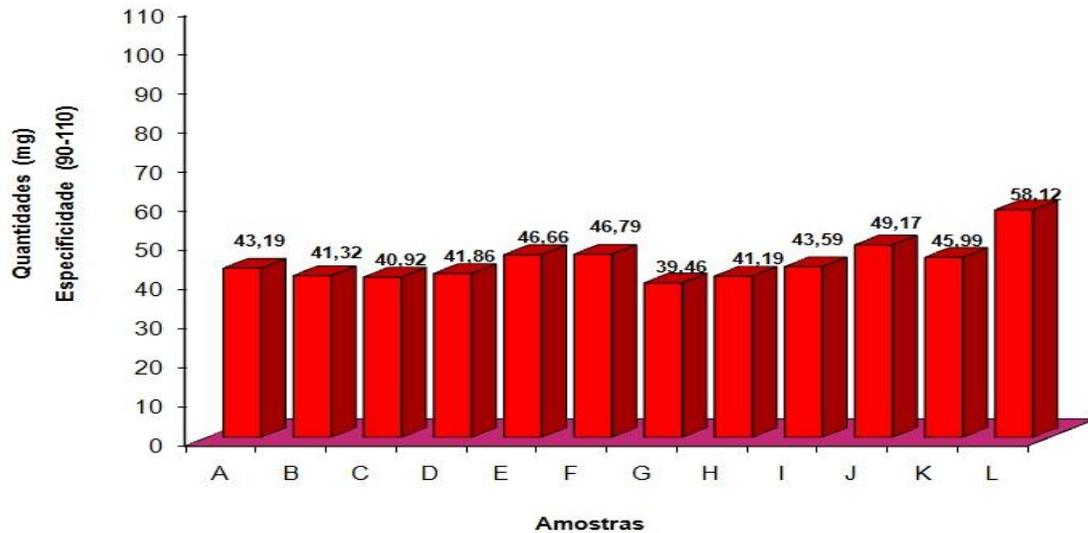


Figura 1: Teor de princípio ativo em amostras de ácido acetilsalicílico comercializados em farmácias e drogasarias do município de Gurupi/Tocantins/Brasil.

A Farmacopéia Brasileira⁷ descreve um limite de variação de peso médio, pelos quais, os comprimidos não deverão ultrapassar 5% de variação de um para o outro de uma mesma amostra e de um mesmo lote. Analisando as amostras pode-se perceber que há uma variação significativa em apenas quatro delas,

as amostras G (6,89%), I (6,59%) K (7,17%) e L (7,76%), ultrapassam o valor estabelecido demonstrando a falta de uniformidade entre comprimidos do mesmo lote, enquanto que as demais amostras encontram-se dentro do especificado, conforme pode ser observado na Figura 2.

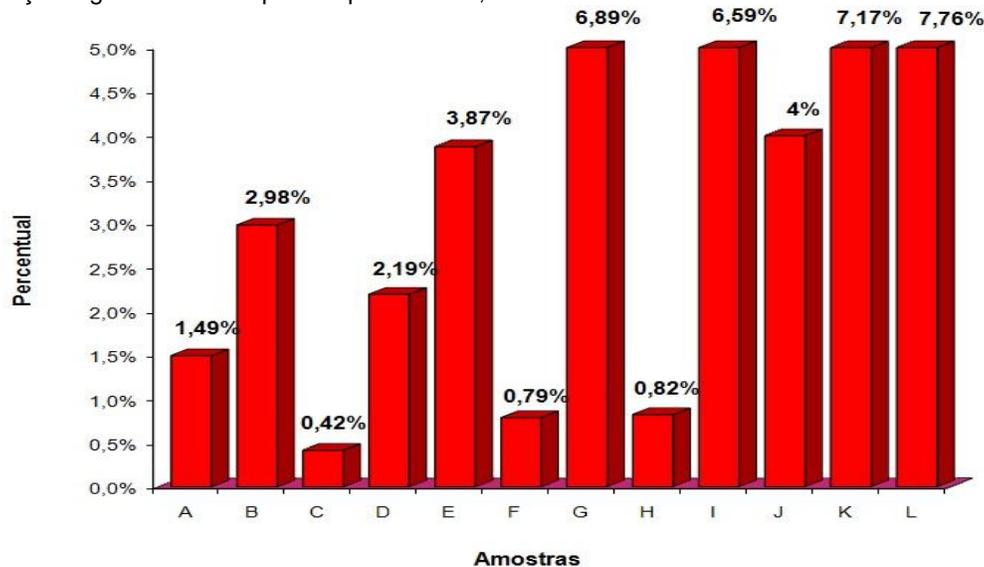


Figura 2: Variação do peso médio das amostras de ácido acetilsalicílico comercializados em farmácias e drogasarias do município de Gurupi/Tocantins/Brasil.

Todas as características organolépticas e embalagens primárias estavam em conformidade como descrito pela Farmacopéia Brasileira (1988).⁷

DISCUSSÃO

A bioequivalência e a biodisponibilidade são extremamente significantes no processo de avaliação de um medicamento, pois determinam a qualidade de eficácia terapêutica da droga *in*

vitro e *in vivo*, respectivamente. No entanto, aos medicamentos similares, como os analisados na pesquisa, até o ano de 2014 não lhe eram impostos a realização de testes de biodisponibilidade, apenas o de bioequivalência já eram suficientes para garantia da eficácia terapêutica. Por este motivo também custavam menos e a probabilidade de adulteração era bem maior.⁸

Como parte dos testes de bioequivalência, o doseamento dos fármacos é um dos mais importantes na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. Uma dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e de ineficácia terapêutica. Efeitos relativos à sobredosagem e sub-dosagem pode ser extremamente prejudiciais ao paciente, que já se encontra debilitado pela doença.¹⁰

Os resultados obtidos demonstraram que os comprimidos analisados não cumpriram as especificações quanto ao doseamento, o que pode diminuir a credibilidade dos produtos avaliados. Esta grande variação nos instiga a buscar em outras farmacopéias métodos analíticos diferentes do utilizado na pesquisa, assim como buscar novas amostras com diferentes lotes, além de realizar outros testes a não ser de doseamento com as mesmas amostras, para comprovar de certa forma a ineficácia terapêutica deste medicamento, prevenindo desta forma uma maior necessidade de atenção na elaboração e fabricação deste fármaco por parte dos laboratórios analisados.

A alta discrepância entre os valores estabelecidos e os encontrados, pode ser

explicada não pela falsificação das marcas apresentadas, mas de outras maneiras, avaliando-se tempo de validade, a temperatura e a umidade pela qual as amostras estavam expostas, podendo levar a hidrólise do princípio ativo, sendo necessário novos estudos.

Estudos demonstram que fármacos, como o AAS é extremamente sensível à hidrólise, pois apresenta em sua estrutura um hidrogênio ionizável, o qual facilita a reação de hidrólise (Figura 3).¹¹

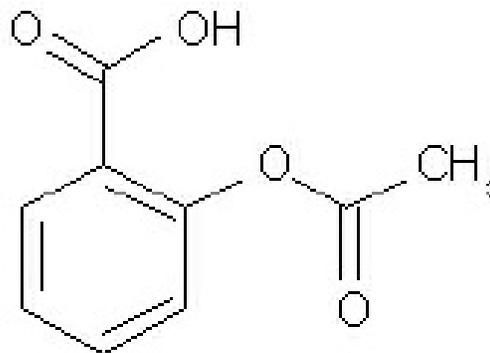


Figura 3: Estrutura química do ácido acetilsalicílico

Pesquisas revelam que comprimidos que apresentam cristais em sua superfície e forte odor de ácido acético, podem ter sofrido algum grau de hidrólise do princípio ativo, os cristais certamente são de ácido acético, formado após o processo de hidrólise (Figura 4). Para que isto ocorra à embalagem deve permitir a penetração de umidade⁵, mas não foi o caso das amostras analisadas.

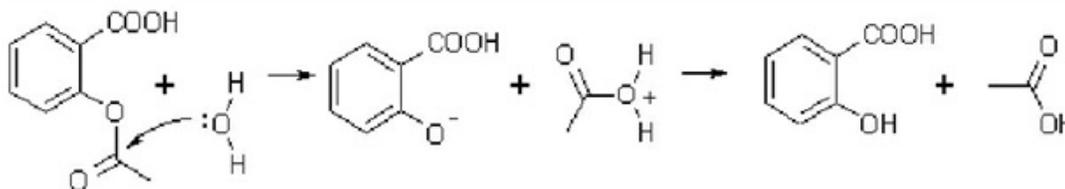


Figura 4: Mecanismo de reação de hidrólise do ácido acetilsalicílico.

Além disso, condições inadequadas de armazenagem e transporte podem levar a uma degradação acelerada do princípio ativo. Essa ocorrência pode levar os prejuízos para um esquema terapêutico adotado por rejeição do medicamento pelo paciente, principalmente ao odor de ácido acético.⁵

A presença de substâncias mais ácidas que o fármaco original potencializa o risco de ocorrências de irritações gástricas, mesmo considerando o baixo pH estomacal. Efeitos

cutâneos, embora sejam mais raros, também podem ser exacerbados.⁵

O tempo de validade de um produto é determinado por estudos de estabilidade acelerada (6 meses) e de longa duração (24 meses) de acordo com os parâmetros pré-definidos, sendo estes estudos realizados desde o processo de elaboração da formulação até a execução do produto acabado e comprovação da manutenção da eficácia terapêutica dos medicamentos. Após quaisquer mudanças significativas nos processos de

produção, equipamentos, materiais de embalagem, que envolva o medicamento, o setor de controle de qualidade do fabricante deverá avaliar novamente a qualidade e a estabilidade dos produtos. Por ocasião do registro deverá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório dos estudos de estabilidade acelerado na formulação do produto.¹²

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, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.¹²

De acordo com os dados citados acima, observa-se nos resultados obtidos nas amostras analisadas que a degradação do princípio ativo afetou num patamar considerável o teor dos mesmos nos comprimidos analisados, isso provavelmente, deve-se a validade, temperatura e umidade dos comprimidos de AAS 100mg por comprimidos analisados, pois com o passar do tempo provavelmente não foram armazenados da maneira correta e apresentaram uma desestabilidade físico-química.

Mas se correlacionar o prazo de validade com temperatura e umidade a que foram submetidas e teor de princípio ativo apresentado, não pode-se afirmar que as amostras analisadas apresentam-se em conformidade com essa relação, pois amostras com data de validade expirada apresentaram teor de princípio ativo maior (amostra A), que amostras que estavam dentro da validade estabelecida (amostra G).

Estudos ligados à análise da qualidade dos medicamentos confirmam que: 8,46% dos medicamentos disponíveis no mercado apresentam qualidade não satisfatória, enquanto que 87% são distribuídos de forma satisfatória.¹³

É válido ressaltar que não consta na literatura estudos semelhantes de determinação de teor de AAS 100mg por comprimido, por este motivo é de extrema importância o resultado dessas análises, pois estes medicamentos estão sendo consumidos pela população sem apresentarem efeito terapêutico e possivelmente apresentando efeitos adversos a pacientes que procuram nos medicamentos o alívio das dores e a cura das doenças.

Apenas um achado na literatura onde se avalia o controle de qualidade físico-químico de comprimidos similares de AAS 500mg/cp do estoque da farmácia básica do município de Cascavel, PR, BR, onde o teor apresentado por

este fármaco foi de 99,0% (99mg/cp), apresentando resultados satisfatórios, ao contrário dos resultados obtidos nessa pesquisa.^{5,9}

Por questões éticas do profissional farmacêutico, os nomes dos laboratórios não serão divulgados nesta pesquisa.

Os resultados de peso médio das amostras analisadas indicam uma grande variação entre os comprimidos do mesmo lote, e as análises foram realizadas em triplicata para garantir a confiabilidade dos resultados.

Segundo a Farmacopéia Brasileira, a variação de peso médio aceitável para comprimidos que contenham até 300 mg não pode ultrapassar 5%.⁷

Se avaliarmos teor X peso médio das amostras analisadas poderemos observar que a amostra de maior teor (L) apresenta também uma maior variação de peso médio, o que pode justificar a falta de homogeneidade das amostras de um mesmo lote durante a produção industrial das mesmas, até porque, quando as análises foram realizadas em triplicata, foi esta a amostra de maior discrepância entre seus resultados, como se pode observar na tabela 01.

Pesquisas sobre o controle de qualidade de cápsulas de Piroxicam, um medicamento com atividade analgésica e antiinflamatória manipulados em farmácias e drogarias do município de Erechim - RS descreve que o peso médio constitui uma ferramenta essencial para o controle de qualidade, podendo indicar a ineficiência das boas práticas de fabricação. E ainda ressalta que a não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto, excluindo a necessidade de execução dos demais testes.¹⁰

Portanto, as amostras analisadas apresentaram-se parcialmente em conformidade com os parâmetros estabelecidos de variação de peso médio, enquanto que, para o teor da substância ativa apresentaram-se totalmente fora do especificado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos com o presente estudo é possível concluir que as amostras encontram-se reprovadas em testes primordiais para verificação da qualidade do medicamento. Dessa forma, torna-se necessário novos estudos com outros tipos de testes até mesmo o de doseamento, mas com novas amostras e novos lotes.

Torna-se ainda válido ressaltar a importância das indústrias farmacêuticas seguirem integralmente as exigências que regem as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (RDC 210/03), de forma a produzir produtos com qualidade e detectar desconformidades nos processos de produção.

Os medicamentos só deverão ser vendidos, distribuídos e utilizados quando estiverem cumprindo todas as especificações estabelecidas nos compêndios oficiais, sendo assim, estarão assegurando o tratamento e não oferecendo riscos ao usuário do medicamento.

É importante destacar que as condições de transporte e armazenagem de um produto também afetam sua estabilidade. Porém, não há como prever os locais e condições onde as amostras analisadas foram armazenadas após serem distribuídas. Assim, é obrigação de qualquer indústria realizar testes de estabilidade e selecionar as melhores embalagens possíveis que garantirão qualidade nas mais diversas condições.

Fatos como esses apresentados neste trabalho ajudam a confirmar a real necessidade de uma legislação mais exigente para o controle de qualidade de medicamentos; as indústrias devem adequar-se com as boas práticas de fabricação em todos os seus processos, garantindo maior qualidade para os medicamentos que chegam à sociedade, tão dependente dos mesmos.

REFERÊNCIAS

1. Araújo JCF. Validação metodológica analítica para hidróxido de alumínio em suspensão oral. *Infarma*. 2007 mar/abr;19(3/4):26-32.
2. Scafi SHF, Pasquini C. Avaliação do uso da espectroscopia no infravermelho próximo na identificação de medicamentos [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2000.
3. Macedo MMG de, Conci A. Um Sistema para controle de qualidade de medicamentos [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2004.
4. Ames J, Souza DZ. Falsificação de medicamentos no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2012 jan;46(1):154-9.
5. Melo EB de, Minneto A, Violin I, Braga RS, Andrade E, Mariot S et al. Medicamentos similares e saúde pública: Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de similar de ácido acetilsalicílico do estoque da farmácia básica do município de Cascavel, PR, Brasil. *Acta Farm Bonaer*. 2006 fev; 25(3):344-50.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
7. Brasil. *Farmacopéia Brasileira*. Substâncias químicas de referência. 5ªed. Brasília: Anvisa; 2010.
8. ANVISA. Medicamento similar [internet]. Brasília; 2013 [acesso em: 25 de setembro de 2012]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/ft>
9. United States. *Pharmacopeia & the National Formulary: USP 23-NF18*. United States Pharmacopeia; 1994.
10. Zarbilli MG, Macedo S, Mendez AL. Controle de qualidade de cápsulas de Piroxicam manipuladas em farmácias e drogarias do município de Erechim (RS). *Infarma*. 2007 jan-fev; 19(1/2):17-23.
11. Oliveira AG, Scarpa MV. Alteração e conservação dos medicamentos. [internet] Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNES P. [acesso em 2010 set 15] Disponível em: http://www.fapi.br/conteudo/conteudo_programati/co/farmacia/cpsp-alteracao_e_conservacao_dos_medicamentos-jucimara.pdf
12. ANVISA. Resolução RE n.1 de 29.07.2005 – Guia para a realização de estudos de estabilidade. Brasília; 2005.
13. ANVISA. Programa analisa qualidade dos medicamentos no Brasil [internet]. Brasília; 2006 [acesso em 27 de março de 2010]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2006/230506.htm>