

Infarma

Informativo Profissional do Conselho Federal de Farmácia

INFARMA • BRASÍLIA • v15 • Nº 7/8 • JUL/AGO/SET 2003

Teste de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética altamente variável

FRANÇOIS NOËL, GABRIEL PARREIRAS ESTOLANO DA SILVEIRA, FABIO MONTEIRO DOS SANTOS

Controle de qualidade farmacobotânico de drogas vegetais comercializadas em Maringá – ano 2002

EMÍLIA NARITA, HERINTHA COETO NEITZKE, FERNANDA C. D. DE SOUZA, LÂNDIA PAULA MONTEIRO, LUIS CARLOS MARQUES

Estabelecimento de roteiro para adequação a critérios de qualidade da rotulagem de medicamentos industrializados

PETROVICK, G. F., PETROVICK, P. R., TEIXEIRA, H. F.

Estabilidade de Antibióticos b-Lactâmicos incorporados em micelas, microemulsões e outros agregados supramoleculares

ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA, MARIA VIRGÍNIA SCARPA, THALITA PEDRONI FORMARIZ, BRUNA JULIANA WANCZINSKI

Extratos naturais: desenvolvimento de produtos cosméticos e farmacêuticos

PEKY NORIEGA, MARCIA ARCHONDO, LUÍZA H. A. CARMO, CLAUDIO MOREIRA LIMA, IDA CARAMICO-SOARES

Fitoterapia: Curcuma zedoaria (Christm.) Roscoe, uma possibilidade terapêutica como antifúngico de uso tópico.

MARIA APARECIDA NICOLETTI

O Registro Sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na Saúde Pública: a responsabilidade do Estado frente à vulnerabilidade da população

MARIA CLARA LODI GUIMARÃES, EMIKO UEHARA, REBECA MANCINI PEREIRA, VOLNEI GARRAFA



Conselho
Federal de
Farmácia

ISSN 0104-0219
Infarma

Publicação do Conselho Federal de Farmácia (CFF) voltada aos profissionais farmacêuticos. É permitida a reprodução total ou parcial das matérias desta edição, desde que citada a fonte. Conceitos emitidos em artigos assinados não refletem necessariamente a opinião da revista ou do Conselho Federal de Farmácia (CFF).

COORDENAÇÃO

Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira
Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Unesp
Grupo de Sistemas Biomiméticos - Fármacos
Endereço: Rodovia Araraquara-Jaú - km 01
Araraquara - São Paulo - Brasil
CEP 14801-902
E-mails oliveiag@fcfar.unesp.br
infarma@cff.org.br

Jornalista Responsável:
Aloísio Brandão - RP 1.390/07/65v/DF

Teste de bioequivalência para fármacos que apresentam farmacocinética altamente variável

FRANÇOIS NOËL¹

GABRIEL PARREIRAS ESTOLANO DA SILVEIRA²

FABIO MONTEIRO DOS SANTOS³

1. Chefe do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica; responsável pela etapa farmacocinética e estatística do Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ. e-mail: fnoel@pharma.ufrj.br
2. Farmacêutico, estagiário do Programa de Biofarmácia e Farmacometria, UFRJ.
3. Farmacêutico, mestrando do curso de Ciências Biológicas, área de Farmacologia Terapêutica e Experimental da UFRJ.

Quatro anos após a primeira regulamentação técnica para o registro de medicamentos genéricos, no País (Resolução Nº 391 de 09/08/1999), a legislação brasileira já sofreu três alterações num processo contínuo de aprimoramento. A legislação em vigor (Resolução Nº 84 de 19/03/2002) não alterou a definição de medicamento genérico (centrada no conceito de intercambialidade) nem os critérios que permitem assegurar a bioequivalência entre os medicamentos genéricos e de referência, baseada na verificação de semelhança no que diz respeito tanto à extensão, quanto à velocidade de absorção do fármaco.

Este processo de absorção é avaliado, através da análise dos parâmetros farmacocinéticos ASC (Área Sob a Curva), C_{\max} (pico de concentração máxima) e T_{\max} (tempo para atingir C_{\max}).

Como discutido anteriormente (Noël e cols., 2003), os critérios adotados pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) fazem unanimidade na comunidade internacional, mesmo se há certas diferenças de exigência quanto à velocidade de absorção. Por outro lado, as sucessivas alterações introduzidas pela Anvisa permitiram a flexibilização de certos critérios (como o tempo de coleta, desde que justificado) e a introdução de novas limitações como critérios mais rigorosos para fármacos com baixo índice terapêutico. Desta forma, aos poucos, a legislação brasileira toma posição no que diz respeito às questões polêmicas que surgem, quando uma característica particular do fármaco (ou da formulação) justifica o uso de critérios especiais na hora de planejar e/ou interpretar estudos de bioequivalência.

Em artigos anteriores, examinamos os casos dos fármacos com meias-vidas longas (Noël e cols., 2001a), quando a legislação então em vigor não abordava a questão, e dos fármacos com baixo índice terapêutico (Noël e cols., 2001b), como forma de comentário crítico, logo depois da introdução deste conceito na legislação sobre genéricos.

Neste artigo, levantamos, agora, a questão dos fármacos ditos “altamente variáveis”, definindo este conceito e discutindo os critérios especiais que poderiam ser (ou não) adotados, neste caso, à luz da literatura especializada e da legislação vigente em outros países.

Fármacos de alta variabilidade.

Foi proposto na conferência *Bio-International* de 1989, e confirmado, em 1992, que fármacos exibindo variabilidade intra-sujeito (“*intra-subject*” ou “*whithin-subject*”) de 30% ou mais deveriam ser classificados como “altamente variáveis” (Blume & Midha, 1993). Uma consequência desta alta variabilidade é que um número enorme de voluntários pode

ser necessário para poder concluir na bioequivalência de duas formulações.

De fato, para decretar a bioequivalência, os intervalos de confiança (IC) de 90% para as razões entre as médias geométricas das ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ (áreas sob as curvas concentração plasmática-tempo) dos medicamentos teste e referência devem estar totalmente compreendidos entre 80 a 125% (RE nº 478). Além disso, o poder estatístico do teste deve ser de, no mínimo, 80% (para detectar uma diferença de 20% entre os dois medicamentos). O número de voluntários necessário para alcançar este poder de teste pode ser muito elevado, no caso de um fármaco de alta variabilidade, mesmo quando a “verdadeira” razão das médias geométricas é igual a um, ou seja quando não há diferença “real” entre os dois medicamentos (Midha & cols., 1997). Como exemplos de fármacos com farmacocinética altamente variável, podemos citar ciclosporina, clorpromazina, eritromicina, dinitrato de isossorbida, nitroglicerina, metilfenidato, sulindaco, verapamil (Shah & cols., 1996) e selegilina (Mahmood, 1997).

Uma das razões pela qual um fármaco apresenta alta variabilidade é de sofrer extenso efeito de primeira passagem, como foi demonstrado no caso específico do verapamil, por exemplo (Tsang & cols., 1996). Estes autores mostraram que a alta variabilidade biológica intra-sujeito do verapamil complicava a avaliação de bioequivalência podendo levar à conclusão errônea de bioequivalência.

Entre as diversas propostas enumeradas na literatura no sentido de viabilizar protocolos para o estudo de bioequivalência de fármacos com esta característica, sem que seja necessário recorrer a um número inviável de voluntários, podemos citar (Tsang & cols., 1996; Marzo, 1999):

- alargamento dos limites de bioequivalência para C_{\max} , de 80-125% para 70-143% (recomendação de membros da AAPS (*American Association of Pharmaceutical Societies*) e do FDA (*Food and Drug Administration*, USA)
- definição dos limites de aceitação baseado num múltiplo do coeficiente de variação intra-sujeito da formulação referência.
- trabalhar no estado de platô (“*steady-state*”) para diminuir a variabilidade. Nota-se que a Comunidade Européia reconhece que um estudo no platô pode ser considerado quando a variabilidade intra-sujeito alta dificulta a demonstração de bioequivalência (CEE, 2001).
- estudo baseado no critério de bioequivalência individual: estudo de ambos os medicamentos (teste e referência) em duas ocasiões diferentes.

Apesar destas propostas, não há nada específico sobre

análise de dados para fármacos com alta variabilidade intra-sujeito nas legislações americanas, canadense, europeia e brasileira.

É importante notar que a comunidade europeia aceita, mas somente em casos raros, um alargamento para o limite de aceitação da ASC, desde que seja baseado em justificativa clínica (CEE, 2001). Quanto ao C_{max} , por ser um parâmetro com maior variação intrínseca do que a ASC por exemplo (Endrenyi & Yan, 1993), as agências regulatórias da Comunidade Europeia, do Canadá e da Austrália (mas não dos Estados Unidos) adotam uma posição mais flexível, mesmo para fármacos com variabilidade normal (McGilveray, 1994; Noël e cols., 2003).

No Canadá, se requer somente que a razão das médias geométricas de C_{max} esteja dentro dos limites de 80-125%, e não todo o seu intervalo de confiança de 90% (vide Endrenyi & Yan, 1993). A Comunidade Europeia reconhece que um intervalo de confiança maior pode ser aceito, tendo sugerido intervalos de 70-143% (vide Endrenyi & Yan, 1993), ou, mais recentemente, mencionado um intervalo de 75-133% (CEE, 2001). Um mesmo intervalo de 70-143% é também defendido por certos autores (vide Endrenyi & Yan, 1993), mas não faz unanimidade (Hauck & cols., 2001). Quanto à ANVISA, ela reconhece que "outros limites de IC de 90%, para C_{max} , poderão ser aceitos mediante justificativas científicas" (RE nº 478).

No âmbito dos estudos realizados com fármacos de alta variabilidade, alguns autores levantaram a proposta de dosagem dos metabólitos, ao invés dos fármacos, em estudos de bioequivalência (vide abaixo). Conceitualmente, há duas razões possíveis pelas quais haveria necessidade de se usar dados de metabólitos para avaliar a bioequivalência de dois medicamentos (Chen & Jackson, 1994):

- quando o fármaco tem uma meia-vida relativamente curta e/ou quando as concentrações do fármaco são baixas demais para serem medidas. Neste caso, o metabólito serviria como marcador alternativo (do fármaco) para se avaliar a qualidade farmacêutica da formulação.
- quando o metabólito é uma fonte adicional, ou única, de atividade terapêutica.

Para apoiar e generalizar esta proposta, entretanto, parece-nos necessário avaliar criteriosamente as peculiaridades de cada fármaco, já que estas podem justificar, ou necessitar, de critérios de bioequivalência diferentes daqueles adotados pela maioria das agências regulatórias.

O caso da selegilina, um inibidor irreversível da MAO, é interessante neste contexto. Devido ao alto volume de distribuição e alta variabilidade da selegilina, alguns autores têm defendido o uso exclusivo dos metabólitos da selegilina em estudos de bioequivalência (Muller & cols., 1996; Mascher & cols., 1997). Apesar destes metabólitos apresentarem, assim como a própria selegilina, baixos níveis plasmáticos, estes possuem meias-vidas longas o que facilita a detecção após administração oral do fármaco (Mascher & cols., 1997).

Para Chen & Jackson (1994), a questão da utilização de metabólitos em estudos de bioequivalência, deve ser abordada sob a luz, tanto da farmacocinética, quanto da farmacodinâmica.

Do ponto de vista da farmacocinética, tanto estudos de simulação teórica, quanto dados experimentais com fármacos apresentando cinética linear e sem efeito de primeira passagem, mostram claramente que os dados obtidos a partir dos metabólitos têm menor poder para discriminar diferenças de velocidade de absorção entre duas formulações. No que diz respeito à extensão de absorção (parâmetro mais importante especialmente para fármacos usados de forma crônica), os metabólitos podem ser usados para determinação de equivalência, pelo menos no caso de fármacos pouco

metabolizados (Chen & Jackson, 1994). No caso de fármacos intensamente metabolizados, o uso da ASC do metabólito em substituição à ASC do fármaco permanece questionável.

Do ponto de vista da farmacodinâmica, o uso dos metabólitos pode se justificar, mas somente em adição (e não substituição) ao fármaco, caso estes apresentem uma contribuição significativa para o efeito clínico. Somente em caso de pró-fármacos, a avaliação de bioequivalência deve ser feita baseada unicamente nos dados de metabólitos.

Para o FDA (FDA, 2003), se o metabólito contribuir significativamente para a segurança e eficácia do fármaco, ele deverá também ser dosado (além do fármaco). Os dados do metabólito, nesse caso, seriam usados apenas como uma evidência adicional da eficácia terapêutica. A Comunidade Europeia (CEE, 2001) também reconhece que se o metabólito contribuir significativamente para a atividade total da substância ativa e a farmacocinética for não linear, será necessário medir, tanto o metabólito, quanto o fármaco e analisá-los separadamente.

Esses dois órgãos concordam que é preferível dosagens do metabólito (que seja ativo ou não), quando os níveis plasmáticos do fármaco são baixos demais para permitir uma medida precisa durante um tempo suficiente.

Segundo a Anvisa, a dosagem dos metabólitos, de um dado fármaco, somente se faz necessária quando estes estiverem relacionados com a eficácia terapêutica da substância original. A legislação brasileira não faz, ainda, nenhuma menção no que diz respeito a como se deve proceder para a realização de estudos de bioequivalência, no caso de fármacos de difícil dosagem, como aqueles que apresentam alta variabilidade e/ou nível plasmático muito baixo.

Em função do exposto, entendendo as dificuldades na análise de bioequivalência de fármacos que possuem alta variabilidade intra-sujeito, nos parece que a ANVISA poderia alargar os limites de bioequivalência de 80-125% para 70-143%, para C_{max} , como foi recomendado por membros da AAPS e do FDA. Para fármacos de alta variabilidade que possuem níveis plasmáticos de difícil detecção, por sofrer metabolização extremamente rápida, como é o caso da selegilina, entendemos que a posição do FDA e da Comunidade Europeia em permitir a utilização de seus metabólitos na análise de bioequivalência poderia ser adotada pela Anvisa.

BIBLIOGRAFIA:

1. ANVISA – RDC nº84 de 19 de março de 2002
2. Bhatti, M.M., Lewanczuk, R.Z., Pasutto, F.M. & Foster, R.T. *J. Clin. Pharmacol.* v.35, 1076-82, 1995.
3. Blume, H.H. & Midha, K.K. *J. Pharm. Sci.* v.11, 1186-89, 1993.
4. CEE – Committee for Proprietary Medicinal Products, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, *QWP/1401/98*, 2001, p. 6-7.
5. Chen, M-L, Jackson, A.J. In: *Generics and bioequivalence*, Jackson, A.J. (Ed.), CRC Press: Boca raton, 1994.
6. Edrenyi, L. & Yan, W. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* v.31, 184-89, 1993.
7. FDA – Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration, *CDER, march 2003*, p. 18.
8. Hardman, J.G., Limbird, L.E. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10ed., McGraw-Hill: New York, 2001.
9. Hauck, W.W., Parekh, A., Lesko, L.J., Chen, M-L. & Williams, R.L. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* v.39, 350-355, 2001.
10. Levy, R.H. & Boddy, A.V. *Pharm. Res.* v.8, 551-56, 1991.
11. Mahmood, I. *Clin. Pharmacokinetic.* v.33, 91-102, 1997.
12. Mascher, H. J., Kikuta, C., Millendorfer, A. & Ludwig, G. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* v.35,9-13, 1997.
13. Marzo, A. *Pharmacol. Res.* v.40, 357-68, 1999.
14. McGilveray em: *Generics and Bioequivalence*, Jackson, A.J. (Ed.), CRC Press: Boca Raton, 1994.

15. Mihda, K.K., Rawson, M. J. & Hubbard, J.W. *J. Pharm. Sci.* v.86, 1193-1197, 1997.
16. Muller, F. O., Schall, R., Hundt, H.K.L., Joubert, A., Middle, M. V., Muir A.R., Duursema, L., Groenewoud, G & Swart, K. J. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* v.46, 1037-40, 1996.
17. Narang, P.K. em *Generics and bioequivalence*, Jackson, A.J. (Ed.), CRC Press: Boca Raton, 1994.
18. Noël, F., Mendonça-Silva, D.L. & Da Silva, R.L. *Infarma* v.13, (n. 1/2): 69-71, 2001a.
19. Noël, F., Sabino, B.D & Camuzi, R.C. *Infarma*, v.13, (n.9-10): 81-83, 2001b.
20. Noël, F., Santos, F.M. & Silveira, G.P.E. *Infarma*, v.15 (n.1-2): XXX, 2003.
21. Ravis, W.R. & Owen, J.S. em: *Generics and Bioequivalence*, Jackson, A.J. (Ed.), CRC Press: Boca Raton, 1994.
22. Shah V.P., Yacobi A., Barr W.H., Benet, L.Z., Breimer, D., Dobrinska, M.R., Endreney, L., Fairweather, W., Gillespie, W., Gonzalez, M.A., Hooper, J., Jackson, A., Lesko, L.J., Midha, K.K., Noonan, P.K., Patnaik, R. & Williams, R.L. *Pharm. Res.* v.13, 1590-94.
23. Tsang, Y.C., Pop, R., P., Hems, J. & Spino, M. *Pharm. Res.* v.13, 846-50, 1996.

SOBRE OS AUTORES:

François Noël

Doutor em Ciências Farmacêuticas (Farmacologia) pela Universidade Católica de Louvain (Bélgica). Atualmente, é chefe do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, UFRJ, e responsável pela etapa Farmacocinética e Estatística do PBF (Programa de Biofarmácia e Farmacométrie), UFRJ

Gabriel Parreiras Estolano da Silveira

Formação acadêmica: farmacêutico, UFRJ (2003). Atualmente, é estagiário do Programa de Biofarmácia e Farmacométrie, UFRJ

Fábio Monteiro dos Santos

Formação acadêmica: farmacêutico, UFRJ (2003). Atualmente, é aluno do curso de Mestrado em Ciências Biológicas (Área: Farmacologia Terapêutica e Experimental), UFRJ.

Controle de qualidade farmacobotânico de drogas vegetais comercializadas em Maringá – ano 2002

EMILIA NARITA¹
HERINTHA COETO NEITZKE¹
FERNANDA C. D. DE SOUZA¹
LÂNDIA PAULA MONTEIRO¹
LUIS CARLOS MARQUES²

1. Acadêmicas do curso de Farmácia da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Av. Colombo, 5790, bloco T22, 87020-900 - Maringá-PR.
2. Docente do Departamento de Farmácia e Farmacologia da UEM. lmарques@teracom.com.br

1. INTRODUÇÃO

A adesão da população à utilização de produtos de origem natural e a insatisfação geral quanto à segurança e custo da medicina convencional são alguns dos fatores que contribuíram para o crescente consumo dos fitoterápicos, nos últimos tempos (Marques, 1992). E com o desenvolvimento desse mercado, houve a necessidade de se efetuar sua regulamentação para assegurar a qualidade dessa classe de produtos. Para tanto, editou-se a Resolução RDC nº 17/00, estabelecendo parâmetros de qualidade, visando ao registro desses produtos junto ao Ministério da Saúde (Brasil, 2000).

Com o objetivo de verificar as condições dos fitoterápicos encontrados no comércio de Maringá e região, acadêmicos do curso de Farmácia da UEM vem realizando amostragens anuais dos produtos comercializados (Zaupá et al., 2000), como forma de monitoramento da aplicação da legislação em vigor e, em complemento, do instrumento didático de preparação dos futuros profissionais para esse mercado. Em 2002, os acadêmicos realizaram amostragem, efetuando o controle

de qualidade farmacobotânico de alguns produtos fitoterápicos disponíveis no comércio local.

2. METODOLOGIA

Definiu-se como objeto de avaliação exclusivamente produtos acabados oriundos de empresas diversas, os quais foram adquiridos preferencialmente em farmácias ou também em supermercados de Maringá. Esses produtos foram avaliados, através dos parâmetros farmacopêicos (Farmacopéia, 1998) e envolveram os seguintes aspectos:

- a) *Características organolépticas*: cor, sabor e odor próprios da droga vegetal;
- b) *Pureza*: presença de matéria orgânica estranha (MOE - órgãos inertes da própria espécie ou fragmentos de outras plantas); sujidades (materiais que não apresentam origem vegetal, como pedras e areia); fungos e insetos. A MOE encontrada foi separada das drogas vegetais e pesada, considerando-se como critério de reprovação quantidades aci-

ma do valor limite de 2% (m/m), segundo sua respectiva monografia farmacopêica ou literatura (Farias, 1999). Para as sujidades não se aceitou nenhum valor de presença.

- c) *Macro e microscopia*: Avaliação a olho nu e/ou com auxílio de lupa, e preparação de cortes histológicos segundo metodologia usual (Oliveira et al, 1992), comparando-se com a literatura, farmacopéia ou com amostras padrão botanicamente identificadas.

Complementarmente, avaliou-se também a apresentação do produto e todos os detalhes da sua rotulagem, orientando-se pelos dados gerais da legislação sanitária para esse componente dos produtos. Verificou-se a presença e a adequação dos itens: nome da empresa, CNPJ e endereço completo, farmacêutico responsável, número de CRF, lote, fabricação, validade, nome popular, nome científico da espécie (corretamente grafado, com autor e família), parte usada, forma de uso ou instruções de preparo (em casos de infusão ou decocção), bem como buscou-se verificar a presença de bula e, caso existente, se a mesma apresentava o formato padrão com todas as informações necessárias à orientação adequada aos

consumidores. Também, orientou-se a verificação da identificação completa do produto na embalagem primária, isto é, a parte que fica em contato direto com o medicamento, conforme orientações técnicas e legais. Tais aspectos não foram considerados na avaliação final da situação do produto.

Pelo conjunto de dados, elaboram-se laudos satisfatórios ou não, e cópia dos mesmos foram enviados aos respectivos fabricantes para ciência, encaminhando-se as sugestões de correção, se fosse o caso.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram adquiridos 47 produtos comerciais contendo drogas vegetais, na maioria oriundos de farmácias e drogarias, e em pequena quantidade obtidos de estabelecimentos de alimentos. Desse total, 29 amostras (61,7%) mostraram-se de grau satisfatório e as restantes 18 amostras (38,3%) foram reprovadas (tabela 1). Para essa consideração, não foram levados em conta os dados de rotulagem, avaliados posteriormente, por se tratarem de aspectos técnicos importantes, mas passíveis de correção e alteração.

Tabela 01: Dados globais das análises dos produtos avaliados

Amostras aprovadas (29 amostras - 61,7%)		Amostras reprovadas (18 amostras - 38,3%)	
Droga	N	Droga	N
abacateiro	1	arnica	1
boldo do Chile	8	boldo do Chile	3
canela em rama	4	canela em rama	2
carqueja	1	carqueja	1
catuaba (cascas)	1	erva-cidreira	2
chapéu de couro	1	espinaheira-santa	4
cravo da Índia	1	eucalipto	2
erva-doce	1	funcho	1
<i>Ginkgo biloba</i>	4	<i>Ginkgo biloba</i>	1
louro	3	sene	1
sene	4		

O valor de insatisfação, embora alto (38,3%), no ano de 2002, foi menor do que o obtido em anos anteriores (50% - Zaupa et al., 2000). Pelo pequeno montante de amostras avaliadas, não se pode considerar que tenham ocorrido mudanças expressivas na qualidade dos produtos disponíveis na região. De todo modo, como a metodologia empregada foi a mais simples possível e, mesmo assim, permitiu reprovar mais de um terço dos produtos. Isso representa que ainda, infelizmente, mantêm-se os problemas de qualidade dos fitoterápicos comercializados, à revelia da vigência de diversas legislações que estabelecem normas para esse segmento.

Em relação aos critérios utilizados para a reprovação, os mesmos constam da tabela 2.

Tabela 02: Motivos de reprovação dos produtos.

Motivos de reprovação	Nº de Amostras	%
Matéria orgânica estranha (MOE)	12	66,7
Diferenças macro/microscópicas	3	16,7
Fungos	2	11,1
Insetos	1	5,5
Total	18	100

Elementos estranhos que não apresentam características de adulteração ou falsificação são ditas impurezas (Hartke, 1986). E em termos de motivos, o principal critério de reprovação foi a presença de impurezas tipo MOE acima dos limites permitidos (12 amostras - 66,7%), sendo que em alguns casos chegaram a valores que excediam os 80% da amostra; houve ainda um caso de espinaheira santa com 91,9% de galhos de diferentes calibres.

Esse problema é, infelizmente, muito comum dentre os fatores de baixa qualidade de drogas vegetais, sendo constantemente verificado e apontado em levantamentos anteriormente realizados, tanto no Paraná, quanto em outras regiões do País (Marques et al., 1991; Zamboni et al., 1991).

Apesar de não representar aspecto de difícil solução, pois basta apenas boa vontade na orientação de coleta ou procedimentos simples de seleção dos lotes adquiridos, o mercado fitoterápico brasileiro mantém essa irregularidade com toda a tranquilidade, como se pode verificar nos catálogos dos principais distribuidores de drogas vegetais.

Nestes, para drogas constituídas exclusivamente de folhas, como a espinaheira santa, guaco ou maracujá estão disponíveis, por exemplo, lotes com "folhas e talos" (QUIMER, s.data), sem qualquer preocupação com a diluição dos princípios ativos e a provável ineficácia da formulação preparada com esses lotes. Avaliando esse problema no caso do mara-

cujá, Cardoso e Knupp (1999) demonstraram que, enquanto os lotes de folhas apresentaram teores de flavonóides totais, numa faixa de 1,5 a 3,2%; os talos (galhos), apresentaram teores menores que 0,06%, correspondendo a 1,9% do valor máximo encontrado nas folhas e confirmando que de fato são as folhas as partes a serem utilizadas como medicamento.

Problemas de adulterações foram a segunda causa de reprovação (3 amostras - 16,7%), encontrando-se dois produtos de espinheira-santa com oferta de folhas de *Sorocea bomplandii* (Baill.) Burger, Lanj & Boer. (Moraceae) no lugar de *Maytenus ilicifolia* Mart.ex Reissek (Celastraceae) (fig. 01). Também encontrou-se dois casos de erva cidreira com as partes aéreas de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. (Verbenaceae) no lugar de *Melissa officinalis* L. (Labiatae). No caso de *Sorocea bomplandii*, substitui-se uma espécie de enorme valor medicinal por outra com folhas de bordos espinhosos, mas praticamente sem estudos, embora já se tenha verificado um potencial de toxicidade para essa planta (Pereira et al., 2000), o que representa prejuízos e riscos à saúde dos consumidores. Quanto às ervas-cidreiras, embora ambas sejam usadas com as mesmas finalidades (ansiolíticos e digestivos), a sua substituição sem a respectiva identificação no rótulo caracteriza falsificação e é infração sanitária e ética, passível de processo administrativo e criminal.

Figura 1: Folhas de *Maytenus ilicifolia* (espinheira-santa verdadeira – acima) e de *Sorocea bomplandii* (espinheira-santa falsa – abaixo)



Além dos problemas anteriormente citados, ocorreram também reprovações pela presença de fungos e de insetos. No entanto, envolveram apenas três amostras (16,6%), demonstrando que, pelo menos nesse aspecto, as irregularidades não são grandes e parece haver repercussão no produto final dos esforços técnicos quanto à higiene dessa categoria de produtos.

Em complemento aos dados anteriores, avaliou-se também a rotulagem dos produtos, encontrando-se uma série de ausências. Os dados obtidos constam da tabela 3, apresentados como frequência e percentual em que foram encontrados nos produtos avaliados.

Tabela 03: Dados legalmente exigidos na rotulagem e de apresentação

Dados exigidos	Frequência	%
Nome da empresa	47	100
Nome popular	47	100
Endereço completo	46	97,9
Validade	45	95,7
CNPJ	45	95,7
Data de fabricação	43	91,5
Nome científico da espécie botânica	35	74,5
Lote	35	74,5
Farmacêutico responsável	24	51,1
Parte usada	23	48,9
Embalagem primária com identificação	14	29,8
CRF	7	14,9
Forma de uso	6	12,8
Embalagem primária resistente	4	8,5
Família botânica	3	6,4
Presença de bula	0	0,0
Bula completa e correta	0	0,0

Desses dados, nota-se que ainda as empresas menos prezam os cuidados na rotulagem dos produtos, deixando faltar informações importantes aos pacientes como validade, data de fabricação, forma de uso e instruções de preparo, nome botânico da espécie, dentre outros, o que pode acarretar em má-utilização do produto e conseqüente ineficácia do mesmo. Em outros aspectos, chama a atenção a total falta de bula nos produtos, situação que conflita inteiramente com as exigências do código do consumidor e leis sanitárias, os poucos casos de identificação da embalagem primária (14 casos - 29,8%), que garantiria no mínimo a identificação do conteúdo dos produtos, dentre tantos outros problemas levantados. Infelizmente, nota-se que apesar da existência de leis e normas diversas para medicamentos e produtos afins, o mercado ainda é rico em exemplos que não atendem minimamente tais exigências, estabelecidas em função de se resguardar o direito dos consumidores e a saúde da população.

Por outro aspecto, por se tratarem de produtos comercializados livremente numa cidade de porte médio de um Estado da região sul conhecido por apresentar boa estrutura em termos de serviços públicos em geral, e na saúde em particular, essas deficiências de rotulagem apontam à incapacidade dos farmacêuticos responsáveis técnicos e dos funcionários da vigilância sanitária estadual no sentido de detectar, eliminar do comércio e coibir a franca oferta e comercialização desses produtos.

Por fim, este tipo de atividade mostra-se útil em monitorar o mercado e fornecer diagnósticos dos problemas existentes, fatos que estimulam a que tais dados sejam repassados aos órgãos de fiscalização sanitária encarregados de acompanhar e regular o setor. Em outro aspecto, contribui a estabelecer uma relação entre a academia e a formação farmacêutica com o real mercado para o qual os profissionais serão encaminhados e que pretende-se sejam instrumentos de correção.

4. CONCLUSÃO

Embora os resultados tenham tido perfil mais positivo que negativo, os dados encontrados demonstram que permanecem problemas já anteriormente apontados e que ainda há a necessidade de se reforçar a fiscalização para que a lei seja cumprida, podendo garantir aos consumidores produtos seguros e de qualidade. Em termos didáticos, esta atividade

mostra-se bastante útil para aproximar o acadêmico de Farmácia da realidade profissional da área.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos a colaboração dos acadêmicos do curso de Farmácia da UEM - 3º ano, na coleta e avaliação da qualidade dos fitoterápicos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 24.02.2000. Aprova o regulamento técnico visando normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao sistema de vigilância sanitária. *Diário Oficial da União*, 25.02.2000.
2. CARDOSO, M.L.C.C.; KNUPP, L.D. Avaliação da qualidade química das folhas e talos de maracujá (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) empregados como insumo farmacêutico de origem vegetal. In: I CONGRESSO SUL BRASILEIRO DE PLANTAS MEDICINAIS, 1999, Maringá. *Livro de resumos*. Maringá, UEM, 1999.
3. FARIAS, M.R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. 3ed. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre: UFSC/FRGS, 2001. p.199-222.
4. MARQUES, L.C. *Produção e comercialização de fitoterápicos no Paraná: uma abordagem de vigilância sanitária*. 1992. 232p. Dissertação (Mestrado em Botânica) - Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba, 1992.
5. MARQUES, L.C.; MEYER, A.L.; MELLO, J.C.P.; CARDOSO, M.L.C. Avaliação da qualidade de drogas vegetais no Paraná - I. *Tribuna Farmacêutica*, v.57/59, n.1-3, p.72-78, 1991.
6. OLIVEIRA, F.; AKISEU, G.; AKISUE, M.K. *Farmacognosia*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 1991.
7. PEREIRA, N.A.; MARTINS, L.G.S.; LAINETTI, R. & VIEIRA, A.C.M. Atividade tóxica do chá das folhas de *Sorocea bonplandii* - Moraceae, falsa espinheira santa vendidas no Rio de Janeiro. In: XVI SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 2000, Recife. *Resumos*. Recife, UFPE, 2000.
8. QUIMER ERVAS E ESPECIARIAS. *Catálogo Fragmentos da natureza*. São Paulo, sem editor, sem data.
9. ZAMBONI, C.Q.; ALVES, H.I.; RODRIGUES, R.M.M.; SPITERI, N.; ATUI, M.B.; SANTOS, M.C. Fraudes e sujidades em condimentos comercializados na cidade de São Paulo., v.51, n.2, p19-22, 1991.
- ZAUPA, C.; CARRASCHI, L.; SILVA, E.A.; CHANQUE, A.L.S.; USHIROBIRA, T.M.A.; MARQUES, L.C. Controle de qualidade farmacobotânico e legal de fitoterápicos comercializados nas farmácias de Maringá (PR). *Revista Racine*, v.10, n.58, p.32-8, 2000.

Estabelecimento de roteiro para adequação a critérios de qualidade da rotulagem de medicamentos industrializados¹

PETROVICK, G. F.

PETROVICK, P. R.

TEIXEIRA, H. F.

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752 90610-000, Porto Alegre, RS. e-mail: prpetrov@farmacia.ufrgs.br

1. Parte do Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS, 2003, do primeiro autor.

INTRODUÇÃO

A qualidade dos medicamentos está vinculada a diversos quesitos que englobam não somente sua eficácia e segurança, mas, também, todos os aspectos envolvidos desde sua pesquisa até a sua utilização pelo usuário final. Dentro deste conjunto de facetas, a embalagem dos medicamentos possui um papel preponderante. Além de fazer parte do produto, a embalagem deve ser vista como um meio de prover determinada apresentação, proteção, identificação, informação, compartimentalização, portabilidade, comodidade e aceitabilidade deste produto durante as fases de desenvolvimento, produção, armazenamento, transporte, exposição e uso (Dean, 2002).

Uma vez que a embalagem e a rotulagem também são consideradas como um elemento da estratégia do produto, este componente passou a ser uma poderosa ferramenta de promoção mercadológica. Embalagens bem desenhadas podem criar valores de conveniência e promocionais, influenciando na decisão do usuário (Kotler, 2000).

A rotulagem das embalagens, por sua vez, com seu

conteúdo visual, é, sem dúvida, um elemento de comunicação direta entre o usuário (entenda-se consumidor ou paciente) e o produto. Assim sendo, possui sua importância, não somente quanto ao seu caráter formal, mas, também, pelo seu poder de informação (e influência) ao usuário, sendo este o primeiro contato visual do consumidor com o produto. Segundo Kotler (2000) o rótulo pode ser definido, de uma maneira geral, como uma simples etiqueta afixada ao produto ou um projeto gráfico elaborado, que faça parte da embalagem. Mas, como os produtos farmacêuticos apresentam características diferentes devido a sua ação na área da saúde, a rotulagem é definida, pela legislação (de modo mais específico), como uma *identificação impressa ou litografada, bem como os dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalco, aplicados através de diversos meios diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios, cartuchos ou qualquer outro elemento protetor de embalagem* (BRASIL, 1976).

Para Schenkel (1996), os consumidores, quando adquirem um produto, de modo consciente ou não, fazem a avaliação de sua qualidade selecionando o produto pela sua ade-

quabilidade, robustez, vantagens funcionais em relação a outros, preço mais acessível ou, eventualmente, por ser esteticamente mais agradável.

Deste modo, a verificação da qualidade de medicamentos deve ser iniciada com a embalagem do produto, a qual deve atender a todas as exigências legais (Schenkel, 1996). Alguns itens podem ser avaliados pelo próprio consumidor ao adquirir o medicamento, como, por exemplo, a data de fabricação, o prazo de validade, se o número de registro no Ministério da Saúde está presente e corretamente indicado e se contém a informação sobre o responsável técnico, inscrito no Conselho Regional de Farmácia. Outros itens, mais específicos, podem ser analisados com o auxílio do profissional farmacêutico.

A legislação sanitária e a normatização farmacêutica no Brasil contemplam, em diversos atos, a regulamentação da embalagem e rotulagem de medicamentos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 1999), sendo extensa, dispersa, generalizante ou detalhada em casos especiais, como para medicamentos genéricos, fitoterápicos e medicamentos sob controle especial. Tal fato delega ao profissional farmacêutico uma ação de orientação e de controle da rotulagem de embalagens em todas as fases da cadeia do medicamento, desde sua confecção (entendendo-se, também, pesquisa das informações e adequação à legislação) até a sua dispensação ao consumidor em farmácias e drogarias. Assim, entre as diversas atividades do farmacêutico encontram-se tarefas associadas à embalagem destes produtos, mais especificamente, a sua rotulagem, que estão relacionadas a suas funções técnicas e estéticas como produto destinado à saúde.

Considerando estes fatos, o desenvolvimento de uma ferramenta que venha a auxiliar o trabalho do farmacêutico, nesta área, apresenta fundamental importância. Com base nestes aspectos, o presente trabalho tem como objetivos organizar a legislação vigente sobre rotulagem de medicamentos industrializados e estabelecer um roteiro de avaliação que seja de aplicação viável em qualquer ponto da cadeia do medicamento.

A LEGISLAÇÃO BRASILEIRA PARA A ROTULAGEM DE MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS

A legislação atual, sobre rotulagem de medicamentos, tem como base a Lei Federal nº 6.360/1976 (BRASIL, 1976) e a Lei Federal nº 9.787/1977 (BRASIL, 1977a), dentre inúmeras outras (ver tabela no anexo 1), sendo continuamente adaptada aos novos conhecimentos e às novas exigências da sociedade.

O estabelecimento de legislação mais específica, como é evidenciado pelo surgimento da Portaria nº 344/1999 (BRASIL, 1999a), referente aos medicamentos sob controle especial, na qual se encontram parâmetros para a rotulagem destes produtos, representa um avanço no que se diz respeito à atuação do farmacêutico nesta área. Em conjunto com a RDC nº 17/2000 (BRASIL, 2000a), referente aos medicamentos fitoterápicos, e a RDC nº 47/2001 (BRASIL, 2001c), que estabelece critérios para medicamentos genéricos, unificam as informações referentes à rotulagem destes medicamentos dentro destas categorias e, assim, adequando-as a suas características.

Já a existência de um manual de identidade visual para medicamentos genéricos, presente na RDC nº 47/2001 (BRASIL, 2001c), cria uma padronização visual das informações e adornos que podem estar presentes na rotulagem desta categoria de medicamentos, organizando, então, sua qualidade estética e, também, sua qualidade como meio de contato entre o usuário e o produto, servindo este, então, como fonte coerente de informação, respeitando o usuário final. Este manual disponível na página da ANVISA na internet, no endereço <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/industria/embalagem.pdf> representa um modelo interessante, que poderia ser aplicado,

após adequação específica, nas fases de desenvolvimento, registro e produção (como parte da documentação de lote do produto).

Atualmente, a Consulta Pública nº 11/2003 (BRASIL, 2003), publicada no Diário Oficial da União de 11 de abril, apresenta uma proposta de Resolução que dispõe sobre regras gerais para rotulagem de medicamentos, abrangendo todas as categorias de medicamentos, sendo, também, estas, em casos mais específicos, divididas conforme a forma de apresentação do produto. A inclusão do manual de identidade visual para medicamentos genéricos dentro dessa Consulta Pública, embora menos completa que o documento acima citado, demonstra a importância desta ferramenta como parâmetro para adequação da rotulagem de medicamentos.

ROTEIRO PARA ANÁLISE DA ROTULAGEM DOS MEDICAMENTOS

O roteiro de verificação (ver anexo 2), desenvolvido com base na legislação vigente, possui 85 questões, divididas em 10 categorias. Cada categoria reúne quesitos de características comuns para um determinado grupo de medicamentos, como, por exemplo, para os medicamentos genéricos.

Dentro do roteiro de verificação foram considerados, então, quesitos gerais, comuns a todos os medicamentos e, quesitos específicos para determinadas classes de medicamentos. Sendo assim, o roteiro foi montado para adequar-se às características particulares de cada produto farmacêutico. Com base neste questionário foi estabelecida uma chave auxiliar (ver anexo 3) com a função de facilitar o seguimento do roteiro durante as fases de desenvolvimento de uma nova embalagem, verificação da qualidade de embalagens existentes, montagem do relatório de registro de produto, avaliação da documentação de registro e na inspeção tanto pela em farmácias como em indústrias farmacêuticas.

CONCLUSÕES

A legislação brasileira, que normatiza a rotulagem de medicamentos, apresenta-se esparzida em vários documentos, dificultando as ações das empresas, da vigilância sanitária e dos profissionais farmacêuticos.

A Consulta Pública nº 11/2003 (BRASIL, 2003) dá um passo importante para o início deste processo de unificação dos itens referentes à rotulagem de medicamentos, facilitando a busca por informações referentes ao tema. A norma deveria incluir, também, a obrigatoriedade, no ato de petição de registro, a apresentação de um “padrão de identidade visual da embalagem” pela empresa solicitante, já que este documento permearia toda a cadeia do produto.

O roteiro e a chave auxiliar apresentadas neste trabalho permitem avaliar, ao sistematizar a legislação vigente, a adequação das embalagens nos diversos estágios de um medicamento, do seu desenvolvimento a sua dispensação, garantindo o estabelecido pelo Código de Defesa do Consumidor (Lei nº 8.078/1990 (BRASIL, 1990)). A partir destes documentos torna-se mais facilitado o estabelecimento de um manual de identidade visual em cada empresa farmacêutica, que se constituiria num documento importante a ser utilizado durante as fases de desenvolvimento e de produção de um medicamento e, também, para o seu posterior registro junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **A organização jurídica da profissão farmacêutica**. 2ed. rev. e atual., Brasília: CFF, 1999.

- BRASIL. Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Diário Oficial da União**, 24 de setembro de 1976. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. **Diário Oficial da União**, 5 de janeiro de 1977a. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 30 de setembro de 2002.
- BRASIL. Lei Federal nº 6.480, de 1º de dezembro de 1977. **Diário Oficial da União**, 5 de dezembro de 1977b. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 25 de setembro de 2002.
- BRASIL. Lei Federal nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. **Diário Oficial da União**, 12 de setembro de 1990. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 30 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 16, de 6 de março de 1995. **Diário Oficial da União**, 9 de março de 1995. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, 1º de fevereiro de 1999a. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 3 de outubro de 2002.
- BRASIL. Lei Federal nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. **Diário Oficial da União**, 11 de fevereiro de 1999b. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1998. **Diário Oficial da União**, 7 de abril de 1999c. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Decreto nº 3.181, de 23 de setembro de 1999. **Diário Oficial da União**, 24 de setembro de 1999d. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 23, de 6 de dezembro de 1999. **Diário Oficial da União**, 7 de dezembro de 1999e. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. **Diário Oficial da União**, 25 de fevereiro de 2000a. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 92, de 23 de outubro de 2000. **Diário Oficial da União**, 24 de outubro de 2000c. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 32, de 9 de março de 2001. **Diário Oficial da União**, 12 de março de 2001a. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 3 de outubro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 36, de 15 de março de 2001. **Diário Oficial da União**, 16 de março de 2001b. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 47, de 28 de março de 2001. **Diário Oficial da União**, 5 de abril de 2001c. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 1 de outubro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 529, de 17 de abril de 2001. **Diário Oficial da União**, 18 de abril de 2001d. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 30, de 5 de fevereiro de 2002. **Diário Oficial da União**, 7 de fevereiro de 2002a. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 356, de 28 de fevereiro de 2002. **Diário Oficial da União**, 4 de março de 2002b. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 357, de 28 de fevereiro de 2002. **Diário Oficial da União**, 4 de março de 2002c. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 157, de 31 de maio de 2002. **Diário Oficial da União**, 7 de junho de 2002d. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 24 de setembro de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 11, de 9 de abril de 2003. **Diário Oficial da União**, 11 de abril de 2003. Disponível na internet, no endereço www.anvisa.gov.br, acesso em 20 de maio de 2003.
- DEAN, D. Packs and Packaging. In: AULTON, M.E. (ed.) **Pharmaceuticals. The Science of Dosage Form Design**. 2nd. ed., London: Churchill Livingstone, 2002. Cap. 36, p. 554-570.
- KOTLER, P. **Administração de Marketing: a edição do Novo Milênio**. 10ed. São Paulo: Prentice Hall, 2000.
- SCHENKEL, E. P. (Org.). **Cuidados com os Medicamentos**. 2ed. Porto Alegre: UFRGS, 1996.

ANEXO 1

Tabela 1. Legislação sanitária sobre rotulagem de medicamentos industrializados.

Código	Data	D.O.U.	Ementa
Lei nº 6.360	23.9.1976	24.9.1976	<i>Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.</i>
Decreto nº 79.094	5.1.1977	5.1.1977	<i>Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23.9.1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros.</i>

Código	Data	D.O.U.	Ementa
Lei nº 6.480	1.12.1977	5.12.1977	<i>Altera a Lei nº 6.360, de 23.9.1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. E dá providências, nas partes que menciona.</i>
Portaria nº 16/SVS	6.3.1995	9.3.1995	[Substituída pela RDC nº 134/2001]
Portaria nº 344/SVS	12.5.1998	1.2.1999	<i>Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial</i>
Lei nº 9.787	10.2.1999	11.2.1999	<i>Altera a Lei nº 6.360, de 23.9.1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.</i>
Portaria nº 802/SVS	8.10.1998	7.4.1999	<i>Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos.</i>
Decreto nº 3.181	23.9.1999	24.9.1999	<i>Regulamenta a Lei no 9.787, de 10.2.1999, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.</i>
RDC nº 23/ANVISA	6.12.1999	7.12.1999	<i>Dispõe sobre a isenção de registro de produtos.</i>
RDC nº 17/ANVISA	24.2.2000	25.2.2000	<i>Aprova o Regulamento Técnico, visando normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária.</i>
RDC nº 92/ANVISA	23.10.2000	24.10.2000	<i>Trata sobre a Rotulagem de Medicamentos. A Resolução nº 510/ANVS, de 1.10.1999, passa a vigorar com a redação dada por esta Resolução.</i>
RDC nº 32/ANVISA	9.3.2001	12.3.2001	<i>Os medicamentos indicados pela ANVISA como medicamentos de referência que foram registrados pelo Ministério da Saúde e estão sendo comercializados pela substância base ou pela denominação genérica da substância ativa empregando a Denominação Comum Brasileira - DCB ou a Denominação Comum Internacional - DCI, ou ainda a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), ficam dispensadas de adotar marca ou nome comercial</i>
RDC nº 36/ANVISA	15.3.2001	16.3.2001	<i>Proíbe a comercialização de medicamentos similares registrados com denominação genérica, exceto os definidos como de referência.</i>
RDC nº 47/ANVISA	28.3.2001	5.4.2001	<i>Os medicamentos genéricos, de acordo com a Lei nº 9.787/1999 e RDC nº 10/ANVISA, de 2.1.2001, devem ter o logotipo de identificação de medicamento genérico em suas embalagens externas.</i>
RE nº 529/ANVISA	17.4.2001	18.4.2001	<i>Determina a colocação de advertência nos rótulos de medicamentos à base de ácido acetilsalicílico de uso pediátrico: CRIANÇAS OU ADOLESCENTES NÃO DEVEM USAR ESTE MEDICAMENTO PARA CATAPORA OU SINTOMAS GRIPAIS ANTES QUE UM MÉDICO SEJA CONSULTADO SOBRE A SÍNDROME DE REYE, UMA RARA, MAS GRAVE DOENÇA ASSOCIADA A ESSE MEDICAMENTO.</i>
RDC nº 134/ANVISA	13.7.2001	16.7.2001	<i>Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução.</i>
RDC nº 30/ANVISA	5.2.2002	7.2.2002	<i>Determina que todos os produtos de uso tópico, contendo cânfora em suas formulações, apresentem, em suas rotulagens, bulas, impressos em etiquetas e prospectos a seguinte advertência: "produto é contra-indicado para crianças menores de 2 anos"</i>
RE nº 356/ANVISA	28.2.2002	4.3.2002	<i>Determina como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo o território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de cava-cava (Piper methysticum L.) que não possua tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica"</i>

Código	Data	D.O.U.	Ementa
RE nº 357/ANVISA	28.2.2002	04.3.2002	Determina como medida de interesse sanitário, a apreensão, em todo o território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de erva-de-são-joão (<i>Hypericum perforatum</i>) que não possua tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica"
RDC nº 157/ANVISA	31.5.2002	7.6.2002	Estabelecer os requisitos para o registro de medicamentos similares, constantes da presente Resolução e de seus anexos: Anexo I - Informações e Documentação Necessárias para a Solicitação de Registro de Medicamentos Similares.
CP nº 11/ANVISA	9.4.2003	11.04.2003	Aprovar proposta de Resolução que dispõe sobre regras gerais para rotulagem de medicamentos

ANEXO 2

Roteiro para a avaliação da rotulagem de medicamentos

Quesitos (A) GERAIS

1. Apresenta lacre ou selo de segurança?
() Sim () Não () NSA*
2. O lacre ou selo de segurança apresenta características de rompimento irrecuperáveis e detectáveis, sendo personalizado, auto-adesivo e não recolável?
() Sim () Não () NSA
3. Apresenta lacre ou selo de segurança em ambas as extremidades da embalagem?
() Sim () Não () NSA
4. Apresenta o nome do produto, do fabricante, do estabelecimento de produção e o endereço deste?
() Sim () Não () NSA
5. A denominação está de acordo com o tipo do produto?
() Sim () Não () NSA
6. O nome da substância ativa está coerente com a DCB ou, na sua falta, a DCI?
() Sim () Não () NSA
7. Apresenta denominação genérica situada no mesmo campo de impressão e abaixo do nome comercial ou de marca?
() Sim () Não () NSA
8. Apresenta a Denominação genérica da substância ativa (DCB ou DCI) no mesmo destaque e em 50 % de seu tamanho?
() Sim () Não () NSA
9. Apresenta, quando a concentração da substância ativa não for expressa pela DCB completa (base + sal), o nome da substância base com 50 % do nome comercial e, imediatamente após, o nome do sal, com tamanho igual a 50 % do da base?
() Sim () Não () NSA
10. Apresenta nome ou designação que possa induzir a erro quanto a sua composição, finalidade, indicação, aplicação, modo de usar ou sua procedência?
() Sim () Não () NSA
11. Apresenta nome igual ou assemelhado para produtos de diferente composição, ainda que do mesmo fabricante?
() Sim () Não () NSA
12. Apresenta número de registro junto ao Ministério da Saúde?
() Sim () Não () NSA
13. Número de registro confere com o produto?
() Sim () Não () NSA
14. Apresenta número do lote com a data de fabricação?
() Sim () Não () NSA
15. Apresenta o número de lote e a data de fabricação impressa em baixo relevo?
() Sim () Não () NSA
16. Apresenta o nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla da respectiva autarquia profissional?
() Sim () Não () NSA
17. Apresenta o peso, volume líquido ou quantidade de unidades (conforme o caso)?
() Sim () Não () NSA
18. Os dizeres de rotulagem apresentam dimensões necessárias à fácil leitura visual, respeitando o limite mínimo de 1 mm de altura?
() Sim () Não () NSA
19. Apresenta, em sua lateral, na altura das faixas vermelhas ou pretas, ou no caso das que não possuem tarja, no local correspondente às mesmas, caso houvesse, item de coibição de falsificação – tinta reativa?
() Sim () Não () NSA
20. Apresenta, em sua rotulagem, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, que atribuam ao produto finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possuem?
() Sim () Não () NSA
21. Apresenta desenhos e enfeites de qualquer natureza nos cartuchos ou rótulos, ressalvada a reprodução do símbolo da empresa?
() Sim () Não () NSA
22. Apresenta finalidade, uso e aplicação?
() Sim () Não () NSA
- 23.1. Apresenta no rótulo a fórmula integral ou de seus componentes ativos?
() Sim () Não () NSA
- 23.2. Apresenta as indicações terapêuticas?
() Sim () Não () NSA
- 23.3. Apresenta as contra-indicações?
() Sim () Não () NSA
- 23.4. Apresenta os efeitos colaterais?
() Sim () Não () NSA
- 23.5. Apresenta as precauções de uso, quando for o caso?
() Sim () Não () NSA
- 23.6. Apresenta a posologia?
() Sim () Não () NSA
- 23.7. Apresenta o modo de usar ou a via de administração?
() Sim () Não () NSA
- 23.8. Apresenta o término do prazo de validade?
() Sim () Não () NSA

- 23.9. As contra-indicações, precauções e efeitos colaterais estão impressos em tipos maiores dos que os utilizados nas demais indicações e em linguagem acessível ao público?
 Sim Não NSA
- 23.10. Caso não apresente as informações acima, apresenta que estas devem ser vistas na bula (VIDE BULA)?
 Sim Não NSA
24. Apresenta modo de preparo (quando for o caso)?
 Sim Não NSA
25. Apresenta as precauções, os cuidados especiais, e os esclarecimentos sobre o risco decorrente de seu manuseio (quando for o caso)?
 Sim Não NSA
26. Caso não apresente as informações acima, apresenta que estas devem ser vistas na bula (VIDE BULA)?
 Sim Não NSA
27. Na rotulagem, há textos escritos em inglês ou outra língua que não seja o português e o espanhol?
 Sim Não NSA
28. As denominações genéricas (no caso de mais de duas substância ativas) do medicamento correspondem a 30 % do nome de fantasia?
 Sim Não NSA
29. No caso de possuir mais de quatro substâncias ativas, apresenta o termo “+ ASSOCIAÇÕES”, junto à denominação genérica da substância ativa que mais justifique o seu uso?
 Sim Não NSA
30. Apresenta os dizeres “**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO LONGE DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**”?
 Sim Não NSA
31. Caso não seja genérico, a embalagem apresenta coloração amarela, ou tarja amarela, semelhante à de medicamentos genéricos?
 Sim Não NSA
32. No caso de ser um medicamento similar, é identificado por nome comercial ou de marca?
 Sim Não NSA

Quesitos (B) Específicos VENDA LIVRE

33. O medicamento de venda livre apresenta alguma tarja vermelha semelhante à de um medicamento de venda sob prescrição médica?
 Sim Não NSA
34. Caso seja medicamento de venda livre apresenta os dizeres: “**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica**”?
 Sim Não NSA

Quesitos (B) Específicos SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

35. Apresenta um espaço de 10 mm na base da embalagem ou na extremidade contrária a de abertura das mesmas (rodapé do cartucho), após o qual deverá ser adotada a faixa vermelha dos medicamentos de venda sob prescrição médica?
 Sim Não NSA
36. Apresenta, no caso de medicamento de venda sob prescrição, uma faixa vermelha em toda a sua extensão, do terço médio inferior do rótulo e com largura não inferior a um terço da largura total, contendo os dizeres: “**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**”?
 Sim Não NSA

Quesitos (B) Específicos GENÉRICOS

37. O medicamento genérico apresenta, na sua identificação, somente a DCB?
 Sim Não NSA
38. O medicamento genérico apresenta abaixo da DCB a expressão: “**Medicamento genérico Lei 9787/99**”?
 Sim Não NSA
39. A palavra “**medicamento**” e a palavra “**genérico**” apresentam o mesmo tamanho gráfico?
 Sim Não NSA
40. O medicamento genérico apresenta o logotipo que identifica o medicamento genérico (“**G**”), impresso dentro de uma faixa amarela?
 Sim Não NSA
41. Se a embalagem é de proporções verticais, o logotipo “**G**” apresenta-se no estilo horizontal?
 Sim Não NSA
42. Se a embalagem é de proporções horizontais, o logotipo “**G**” apresenta-se no estilo vertical?
 Sim Não NSA
43. O medicamento genérico se for de venda sob retenção de receita (tarja preta), apresenta a faixa amarela justaposta logo **abaixo** da faixa preta?
 Sim Não NSA
44. O medicamento genérico apresenta faixa amarela no local correspondente ao da faixa vermelha, caso houvesse, e respeitando um limite nas bases das embalagens ou na extremidade contrária a abertura das mesmas (rodapé)?
 Sim Não NSA
45. O medicamento genérico se for de venda sob prescrição médica, apresenta a faixa amarela justaposta logo **acima** da faixa vermelha?
 Sim Não NSA

Quesitos (B) Específicos FITOTERÁPICOS

46. O medicamento fitoterápico apresenta abaixo do nome genérico a nomenclatura botânica?
 Sim Não NSA
47. O medicamento fitoterápico apresenta a concentração real, em peso ou volume, da matéria-prima vegetal e a correspondência em marcador ou em princípio ativo (quando conhecida)?
 Sim Não NSA
48. O medicamento fitoterápico, em caso de estar em estudos, apresenta os dizeres: “**MEDICAMENTO EM ESTUDO PARA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**”?
 Sim Não NSA
49. O medicamento fitoterápico contém dizeres que induzam à automedicação, à utilização indevida do medicamento, ou referências a “**Medicamento Natural**” ou congêneres, que transmitam ao consumidor a idéia de produto inócuo ou possuidor de propriedades especiais?
 Sim Não NSA
50. O medicamento fitoterápico contém os dizeres: “**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**” ou “**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO TRADICIONAL**”?
 Sim Não NSA
51. Se o produto apresenta hipérico (erva-de-são-joão) em sua composição, apresenta tarja vermelha com os dizeres “**venda sob prescrição médica**”?
 Sim Não NSA

52. Se o produto apresenta cava-cava em sua composição, apresenta tarja vermelha com os dizeres “**venda sob prescrição médica**”?
 Sim Não NSA
53. Apresenta a nomenclatura oficial botânica (gênero e espécie) com 50 % do tamanho do nome comercial?
 Sim Não NSA

Questitos (B) Específicos OUTROS CASOS

54. O medicamento, caso seja de referência, apresenta como identificação, somente o nome genérico?
 Sim Não NSA
55. Complexos vitamínicos e/ou minerais, e/ou de aminoácidos apresentam as expressões **polivitamínicos** e/ou **poliminerais** e/ou **poliaminoácidos** como designação genérica correspondendo a 50 % do tamanho do nome de fantasia?
 Sim Não NSA
56. No caso de produto na forma aerossol, apresenta nos rótulos, em caracteres destacados, as advertências “**Evite a inalação deste produto**” e “**Proteja os olhos durante a aplicação**”?
 Sim Não NSA
57. No caso de produtos tônicos capilares, apresenta a advertência “**Este produto pode eventualmente causar irritações ao couro cabeludo de determinadas pessoas, caso em que seu uso deverá ser interrompido**”?
 Sim Não NSA
58. Caso apresente a substância anfepromona, contém em destaque a frase: “**Atenção: Este medicamento pode causar Hipertensão Pulmonar?**”
 Sim Não NSA
59. Caso o medicamento seja a base de ácido acetilsalicílico, de uso pediátrico, apresenta os dizeres: “**crianças ou adolescentes não devem usar este medicamento para catapora ou sintomas gripais antes que um médico seja consultado sobre a síndrome de Reye, uma rara, mas grave doença associada a esse medicamento**”?
 Sim Não NSA
60. Caso o produto possua cânfora em sua composição, apresenta os dizeres em destaque: “**Produto é contra-indicado para crianças menores de 2 anos**”?
 Sim Não NSA

Questitos (C) ESPECIAIS

61. Medicamentos a base de substâncias anti-retrovirais, (C4) apresentam, em destaque e em letras de corpo maior de que o texto, a expressão: “**Venda Sob Prescrição Médica**” – “**Atenção – O Uso Incorreto Causa Resistência do Vírus da AIDS e Falha no Tratamento**”?
 Sim Não NSA
62. Medicamentos a base de substâncias retinóicas (C2) apresentam em destaque e em letras de corpo maior de que o texto, a expressão: “**Venda Sob Prescrição Médica**” – “**Atenção – Não Use este medicamento sem consultar o seu Médico, caso esteja Grávida. Ele pode causar Problemas ao Feto**”?
 Sim Não NSA
63. No caso de substâncias retinóicas de uso sistêmico, apresenta uma faixa horizontal de cor vermelha abrangendo todos os seus lados, na altura do terço médio e com largura não inferior a um terço da largura do maior lado da face maior, contendo os dizeres “**Venda Sob Prescrição Médica**” – “**Atenção: Risco para Mulheres Grávidas, Causa Graves Defeitos na Face, nas Orelhas, no Coração e no Sistema Nervoso do Feto**”?
 Sim Não NSA

64. O imunoterápico apresenta nome de fantasia?
 Sim Não NSA
65. Os produtos biológicos, produtos derivados do plasma e sangue humano, as soluções parenterais de pequeno volume apresentam nome de fantasia?
 Sim Não NSA
66. No caso de medicamento biológico (insulina, extrato hepático,...), apresenta o método de dosagem de sua potência ou atividade e das provas de eficiência, o número de série por partida da fabricação, e as condições de conservação, quando for indicado, de acordo com a natureza do produto?
 Sim Não NSA

Questitos (B) Específicos HOMEOPÁTICOS

67. Caso seja produto homeopático, apresenta os dizeres “**FARMACOPÉIA HOMEOPÁTICA BRASILEIRA**”, e contém obrigatoriamente a escala e a dinamização pertinentes, a via de administração e a forma farmacêutica?
 Sim Não NSA

Questitos (B) Específicos ISENTOS

68. Se for isento de registro apresenta os dizeres: “**MEDICAMENTO ISENTO DE REGISTRO PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE ACORDO COM A RESOLUÇÃO Nº _____ PUBLICADA NO DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO (DOU) DO ANO _____**”?
 Sim Não NSA
69. Se for medicamento isento de registro apresenta termos como: “**natural**”, “**oficial**” e “**similar**”?
 Sim Não NSA
70. A denominação de medicamentos declarados isentos segue a DCB, podendo usar, conjuntamente, os nomes reconhecidos, tradicionalmente?
 Sim Não NSA

Questitos (B) Específicos VENDA CONTROLADA

71. Os medicamentos cuja composição contenha substância entorpecente apresentam, nos rótulos e bulas, a indicação da denominação comum do mesmo e a respectiva dosagem?
 Sim Não NSA
72. Quando a substância entorpecente for o ópio ou a coca, está mencionada a correspondente dose de morfina ou cocaína?
 Sim Não NSA
73. No caso de substâncias entorpecentes, apresenta uma faixa horizontal de cor preta, abrangendo todos os lados, na altura do terço médio e com largura não inferior a um terço da largura do maior lado da face maior, contendo os dizeres: “**Venda sob Prescrição Médica**” – “**Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica**”?
 Sim Não NSA
74. No caso de substâncias psicotrópicas (B1, B2) apresenta uma faixa horizontal de cor preta abrangendo todos seus lados, na altura do terço médio e com largura não inferior a um terço da largura do maior lado da face maior, contendo os dizeres: “**Venda sob Prescrição Médica**” – “**O Abuso deste medicamento pode causar Dependência**”?
 Sim Não NSA

75. No caso de embalagens dos medicamentos a base de substâncias constantes das listas "C1" (outras substâncias sujeitas a controle especial), "C2" (retinóides de uso tópico) "C4" (anti-retrovirais) e "C5" (anabolizantes), apresenta uma faixa horizontal de cor vermelha abrangendo todos os seus lados, na altura do terço médio e com largura não inferior a um terço da largura do maior lado da face maior?
 Sim Não NSA

76. No caso acima, apresenta, também, em destaque e em letras de corpo maior de que o texto, a expressão: "Venda Sob Prescrição Médica" – "Só Pode ser Vendido com Retenção da Receita"?
 Sim Não NSA

* NSA = não se aplica à questão

ANEXO 3

Chave auxiliar para avaliação

PRODUTO	QUESTÃO DO ROTEIRO
Genérico	
Geral	1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 41, 42
Venda livre	33, 34, 44
Sob prescrição médica ..	35, 36, 45
Sob controle especial	43, 71, 72, 73, 74, 75, 76
Fitoterápico	
Geral	1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 31, 32, 46, 47, 48, 49, 50, 53
Venda livre	33, 34
Sob prescrição médica ..	35, 36, 51, 52
Sob prescrição médica	
Geral	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36

Genérico	37, 38, 39, 40, 41, 42, 45
Fitoterápico	46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53
Casos especiais	61, 62, 63, 64, 65, 66
Sob controle especial	
Geral	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 71, 72, 73, 74, 75, 76
Genérico	37, 38, 39, 40, 41, 42, 43
Isentos	
Geral	1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 68, 69, 70
Venda livre	
Geral	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34
Fitoterápico	46, 47, 48, 49, 50, 53
Genérico	37, 38, 39, 40, 41, 42, 44

Estabilidade de Antibióticos b-Lactâmicos incorporados em micelas, microemulsões e outros agregados supramoleculares

ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA
 MARIA VIRGÍNIA SCARPA
 THALITA PEDRONI FORMARIZ
 BRUNA JULIANA WANCZINSKI

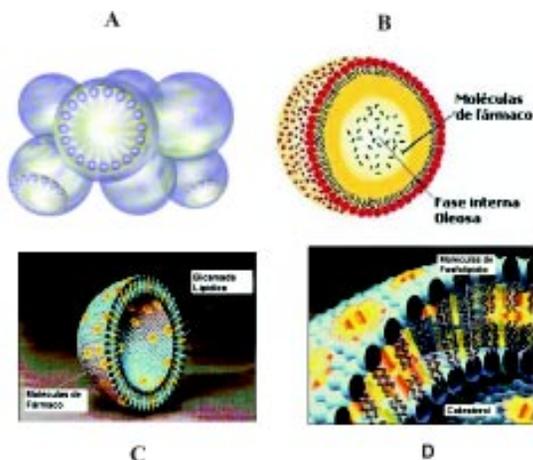
Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP.
 14801-902 - Araraquara - SP - Brasil. Tel. 55.16.3301.6974.

[e-mail: oliveiag@fctar.unesp.br](mailto:oliveiag@fctar.unesp.br)

A interação de fármacos com agregados supramoleculares é um importante aspecto na área farmacêutica, devido ao uso potencial dessas estruturas como sistemas de liberação. Considerando que a maioria dos agregados supramoleculares envolve algum tipo de composto tensoativo em sua estrutura, a presença dessas substâncias em formulas farmacêu-

ticas pode levar a modificações na biodisponibilidade, 1,3,4,27,40,44,45,46,49,62 e interferir significativamente na estabilidade de vários grupos de fármacos. 1,34,35,39,41 Tensoativos podem associar-se em presença de excesso de água formando vários tipos de agregados supramoleculares 20,31,57, figura 1.

FIGURA 1 – Agregados supramoleculares formados a partir de compostos tensoativos. (A) Micelas aquosas, (B) Microemulsões O/A (C) Lipossomas unilamelares, (D) Detalhe da bicamada lipídica.



Considerando que a presença de tensoativos em formulas farmacêuticas gera sistemas onde vários compostos interagem diretamente, é desejável o uso dos conhecimentos básicos dessas interações moleculares para resolver os problemas tecnológicos ou para desenvolver produtos farmacêuticos estáveis.^{1,3,19,23,24,32,33,61,62}

Existe razoável número de trabalhos na literatura relatando o efeito de micelas, microemulsões e lipossomas e microemulsões em reatividade química.^{2,10,11,17} Grande número de considerações qualitativas sobre o efeito de tensoativos na estabilidade de fármacos foram descritas. Entretanto, a aplicabilidade desses estudos é bastante limitada, desde que na maioria dos casos as condições experimentais utilizadas tornam extremamente difícil interpretar os resultados qualitativos através dos modelos existentes ou generalizar para outras condições que não aquelas descritas.

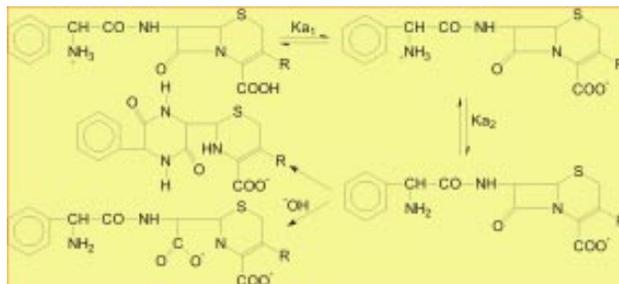
Assim, é de óbvia relevância a associação dos estudos qualitativos e quantitativos visando ao efeito de agregados supramoleculares na estabilidade de fármacos especialmente naqueles onde os experimentos foram realizados evidenciando os parâmetros relacionados com o efeito na velocidade ou no mecanismo da decomposição de fármacos. A existência de modelos para análise quantitativa de dados permite estabelecer as condições experimentais adequadas para o estudo além de proporcionar a análise dos resultados experimentais, acima de tudo, a predição dos efeitos em outras condições além daquelas descritas.

É bem conhecido o fato de que penicilinas e cefalosporinas podem ser decompostas na presença de agregados iônicos.^{58,59,60,63,64} Catálise e inibição da hidrólise ácido catalisada da propicilina e cefazolina por dodecilssulfato de sódio (SDS) e brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) ocorre como esperado para concentração colômbica ou repulsão eletrostática por íons.^{58,59} A estabilização por fatores de três ou quatro vezes pelo CTAB e desestabilização por SDS foram obtidas na presença de 0,15 M de sal.^{58,60} Entretanto, nessa força iônica o sal adicionado desloca íons H⁺ ou OH⁻ da superfície micelar sendo obtido apenas um modesto efeito na velocidade de decomposição.^{11,20}

O tensoativo neutro polioxietileno-23-lauril éter (Brij 35) inibe a degradação ácida de ambos os antibióticos β-lactâmicos. A velocidade de hidrólise da espécie protonada da propicilina não é influenciada por micelas.^{59,60} Provavelmente porque a propicilina, sendo hidrossolúvel, não se liga

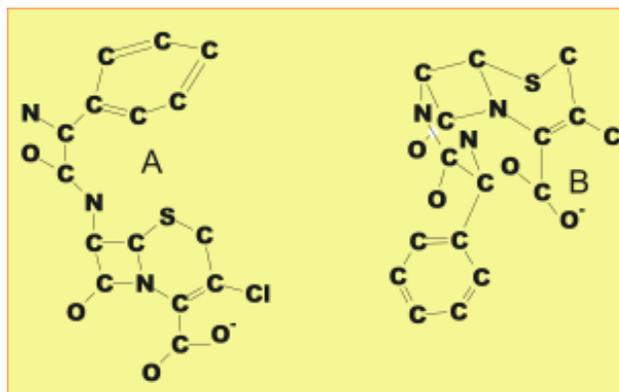
suficientemente à superfície micelar mesmo em altas concentrações. O estudo do efeito de tensoativos na decomposição de α-aminopenicilinas é particularmente interessante desde que esses compostos são anfotéricos e podem existir em solução em várias espécies iônicas.^{37,43,44,60} A interação fármaco-agregado é complexa e muito sensível ao pH do meio reacional.^{44,58,59,60} Assim sendo sensíveis ao pH esses antibióticos podem sofrer decomposição intra ou intermolecular (esquema I) produzindo produtos derivados de piperazina-2,5-diona ou o produto resultante do ataque de íons OH⁻ ao anel β-lactâmico, respectivamente.^{7,8,9,16,18,30}

ESQUEMA I



A reação intramolecular ocorre através da conformação molecular reativa *Cis* da função amida⁴⁵ (esquema II B). Em condições nas quais presumivelmente a decomposição intramolecular é predominante, o CTAB e cloreto de benzalcônio catalisam e o SDS inibe a decomposição da cefazolina.⁶⁴ O efeito micelar controlado na decomposição de espécies de cefalosporinas negativamente carregadas mostrou que micelas positivamente carregadas aumentaram a velocidade de ataque de íons OH⁻ (esquema I), essencialmente por concentrar íons de ambas as espécies na superfície micelar.^{47,50}

ESQUEMA II



Seleção criteriosa das condições de reação, tais como a escolha do sistema tampão e concentração de sal permitiram a descrição quantitativa do efeito de tensoativo em ampla faixa de pH e concentração micelar. Este e outros trabalhos constituem exemplos de como a aplicação de modelos conhecidos de análise quantitativa do efeito micelar na velocidade de reação pode ser usado, não somente para analisar, como também para prever o efeito em determinada concentração de tensoativo.⁴⁷

A decomposição intramolecular do cefaclor também é catalisada por Brij 35 e micelas do tensoativo zwitteriônico 3-(*N*-dodecil-*N,N'*-dimetilamônio)propano-1-sulfonato.⁵⁰ O efeito de micelas na decomposição intramolecular do cefaclor foi atri-

buído à estabilização da conformação molecular reativa do antibiótico (esquema II, B). Estudos recentes do efeito da temperatura nessa reação está de acordo com o modelo proposto para a estabilização induzida por micelas.⁴⁶ Micelas de SDS, negativamente carregadas, não interferem nas reações de decomposição do cefaclor.⁴⁷

Microemulsões (ME), formadas espontaneamente pela mistura de proporções adequadas de água óleo, tensoativo e pequena proporção de álcool pouco solúvel em água são sistemas apropriados para a solubilização de compostos hidrossolúveis e lipossolúveis.^{21,22,28,32,36,48} Microemulsões podem representar, portanto, um importante veículo para formulas farmacêuticas onde fármacos com solubilidades diferentes devem ser combinados.^{1,19,21,22,23,24} A análise do efeito de microemulsões na estabilidade de fármacos é de interesse porque constituem um importante sistema como veículo de preparações farmacêuticas.^{36,55,56} O efeito de microemulsões na estabilidade de cefalosporinas foi determinada e permitiu comparar o efeito de micelas com o de microemulsões para obter informações sobre o mecanismo de incorporação do antibiótico em diferentes sistemas micelares e também descrever o efeito do tensoativo na estabilidade do fármaco. Foi descrito que ambas as reações de decomposição do cefaclor, intra e intermolecular, são aceleradas por microemulsões estabilizadas por CTAB. A comparação da do efeito obtido com microemulsões e resultados previamente publicados⁴⁷ mostrou shows que a aceleração com ME foi menor que aquela produzida por micelas do mesmo tensoativo.⁴⁸

Em trabalho recente a velocidade da reação de decomposição intramolecular das a-aminofenil cefalosporinas cefadroxil, cefalexina e cefradina foi estudada na presença e na ausência de micelas e microemulsões de CTAB. A reação de decomposição intramolecular foi catalisada por micelas positivamente carregadas e o perfil da curva das constantes de velocidade de primeira ordem (k_y) em função da concentração de CTAB mostrou-se com o perfil previsto para o feito de tensoativos em reações unimoleculares onde a constante de velocidade na superfície das microemulsões (k_m) é maior que a constante de velocidade no meio aquoso (k_o).⁴²

A incorporação desse antibiótico em ME contendo CTAB/1-butanol/hexadecano/tampão aquoso também resultou em catálise da mesma reação, apresentando perfil bifásico diferente daquele obtido com micelas de CTAB. A diferença entre o perfil de $k_y \times [CTAB]$ com micelas e microemulsões foi explicada em termos das diferenças estruturais entre os dois sistemas. Esse processo pode ser entendido, desde que para as ME's o álcool adicionado, necessário para a estabilização termodinâmica do sistema, aumenta o coeficiente de dissociação (α) do tensoativo diminuindo a fração de antibiótico ligado na interface óleo-água.

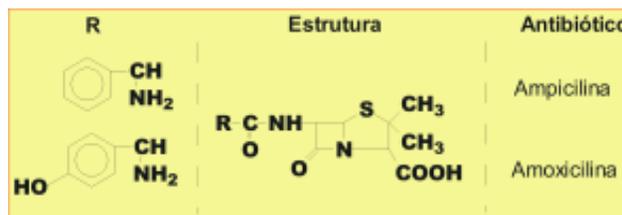
Os dados cinéticos para micelas de CTAB foram analisados quantitativamente pelo modelo de pseudofase troca iônica. Para as ME's essa análise foi possível somente corrigindo-se a variação da constante de dissociação em função da fração de volume da fase oleosa ME. A decomposição da cefalosporina livre não foi sensível à polaridade de solvente ou à concentração de álcool, mas em micelas ou microemulsões ocorreu uma diminuição significativa de k_y com a concentração de 1-butanol. Em todos os casos a catálise provocada pelas ME's de CTAB na reação de decomposição foi menor que o efeito de micelas do mesmo tensoativo.⁴²

Outro importante aspecto no efeito de agregados supramoleculares na reatividade de antibióticos inclui a hidrólise de penicilinas. O efeito de tensoativos na velocidade de hidrólise da benzilpenicilina foi analisado com detalhes.^{5,25,26} O aumento de velocidade produzido por CTAB foi atribuído exclusivamente à concentração de reagentes na pseudofase micellar e à reatividade intrínseca foi similar em micelas e na fase aquo-

sa.¹⁵ Além de influenciar a velocidade de reação de muitos compostos terapêuticos^{38,39,40,41,43,50}, os agregados supramoleculares também podem modificar mecanismos e caminhos das reações de decomposição.^{4,5,6,12,13,15,25,26,51,60}

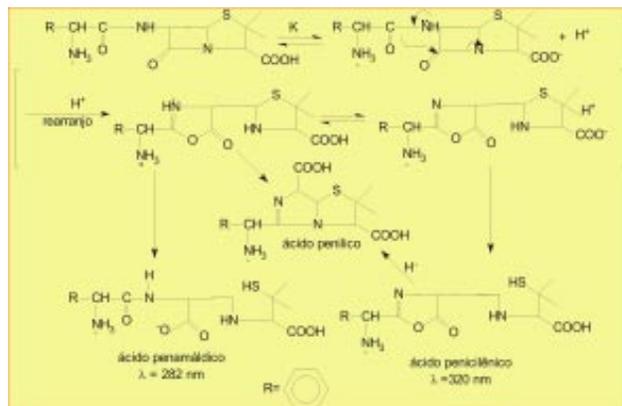
A estrutura química das a-aminofenilpenicilinas mostra que a ampicilina e amoxicilina em solução (esquema III) são anfotéricas e podem existir em diferentes espécies iônicas, sendo que cada uma interage diferentemente com o agregado supramolecular.

Esquema III



Em pH menor que 1,6 esses compostos existem como espécies positivamente carregadas e sua decomposição é atribuída essencialmente à hidrólise por H^+ . O mecanismo de decomposição desses antibióticos envolve um intermediário oxazolona (esquema IV), o qual existe na forma positiva ou zwitteriônica, cada uma levando a diferentes produtos de reação. Em meio aquoso homogêneo a hidrólise ácida produz os ácidos penamáldico e penicilênico, resultantes do equilíbrio entre as duas espécies do intermediário oxazolona.²⁹

ESQUEMA IV



Micelas de SDS aumentam a velocidade de hidrólise da ampicilina e como o agregado negativamente carregado estabiliza a espécie positiva do intermediário, o principal produto da reação é o ácido penicilênico.⁵² Entretanto, a dependência de k_y em relação à $[SDS]$ apresentada nesse trabalho não foi adequada para descrever o efeito de micelas iônicas em reações bimoleculares.⁵²

Em estudos posteriores foi analisado quantitativamente como micelas e microemulsões diferentemente carregadas podem influenciar o mecanismo de decomposição da ampicilina e amoxicilina de diferentes e quantitativamente a velocidade de hidrólise da ampicilina.⁴² A análise dos efeitos mostrou que micelas e microemulsões negativamente carregadas alteram a seletividade do equilíbrio produzindo como principal produto de decomposição o ácido penamáldico (esquema IV).

Considerando que o agregado aniônico possui habilidade de concentrar íons em sua superfície, o fenômeno pode ser explicado pela ligação preferencial da espécie positivamente

carregada à superfície do agregado com deslocamento do equilíbrio para a espécie protonada da exazolona produzindo ácido penamáldico com principal produto da reação de decomposição. Assim, é provável que o principal fator envolvido no fenômeno é a interação eletrostática dos reagentes (espécie catiônica dos antibióticos e íons H⁺), com a superfície das micelas ou ME's, de carga oposta. Micelas e microemulsões positivamente carregadas (CTAB) e neutras de Brij 35 (polioxi-etileno-23-lauril éter), não interferem na hidrólise da ampicilina e amoxicilina, mas também altera a seletividade do equilíbrio da reação, produzindo ácido penicilênico como o principal produto da hidrólise.

O fenômeno pode ser atribuído a repulsão eletrostática dos íons H⁺ do agregado positivamente carregado. Assim o equilíbrio é deslocado em direção à espécie desprotonada da do intermediário oxazolona produzindo ácido penicilênico como principal produto de decomposição. Para tensoativos neutros como o Brij 35, não há interações colônicas entre o fármaco e a superfície do agregado, mas a contribuição hidrofóbica da molécula do antibiótico possibilita associação suficiente de forma que o anel β-lactâmico fica menos exposto aos íons H⁺ da fase aquosa, permitindo o deslocamento do equilíbrio no mesmo caminho do agregado catiônico.⁴²

Os resultados cinéticos mostram que micelas e microemulsões negativamente carregadas aceleram a velocidade de decomposição da ampicilina e que agregados neutros não interferem na velocidade de reação de amoxicilina e da ampicilina.³⁹ Como a hidrólise de ambos os antibióticos na presença de SDS é uma reação de decomposição bimolecular entre um substrato iônico e um íon reativo de carga oposta a das micelas, os reagentes (antibióticos e íons H⁺) podem ser considerados como contra íons das micelas e microemulsões de SDS. Assim, os resultados cinéticos podem ser analisados quantitativamente através do formalismo do modelo de pseudofase troca iônica, permitindo a generalização dos resultados para outras condições além daquelas descritas.^{14,48,53,54}

Em conclusão, os agregados supramoleculares afetam significativamente a estabilidade de fármacos. Esses sistemas podem ser usados para controlar mecanismos de decomposição dos antibióticos β-lactâmicos como as penicilinas e cefalosporinas. Além disso podem compartimentalizar compostos e serem usados para obter informações sobre a reatividade de fármacos num microambiente similar ao sítio específico onde eles devem exercer seu efeito farmacológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATTWOOD, D., FLORENCE, A.T. *Surfactants systems: Their chemistry, pharmacy and biology*. London: Chapman & Hall, 1983, p.739-748.
- BARENHOLZ, Y., LASIC, D. *Nonmedical applications of liposomes*, Boca Raton: CRC Press, 1996, p.238-259.
- BEKERS, O. et al.. Chemical stability of N-trifluoroacetyl doxorubicin-14-valerate (AD-32) in aqueous media after liposome encapsulation. *Int.J.Pharm.*, v.56, p.103-9, 1989.
- BROXTON, T.J., MORRISON, S.R. Micellar catalysis of organic reactions. XVII. Hydrolysis of nitrazepam and some N-alkylated derivatives. *Aust.J.Chem.*, v.38, p.1037-43, 1985.
- BROXTON, T.J. & WRIGHT, S. Micellar catalysis of organic reactions. 18. Basic hydrolysis of diazepam and some N-alkyl derivatives of nitrazepam. *J.Org.Chem.*, v.51, p.2965-69, 1986.
- BROXTON, T.J., WRIGHT, S. Micellar catalysis of organic reactions. XXX. A study of the mechanism of hydrolysis of oxazepam and 2'-methyl diazepam in the presence of micelles and in water. *Aust.J.Chem.*, v.44, p.103-11, 1991.
- BUNDGAARD, H. Chemical studies related to cephalosporin allergy II. Competitive amine catalyzed intra- and intermolecular aminolysis of cephalixin and cephaloglycin in aqueous solution. *Acta Pharm.Suec.*, v.13, p.299-312, 1976.
- BUNDGAARD, H. Hydrolysis and intramolecular aminolysis of cephalixin and cephaloglycin in aqueous solution. *Arch.Pharm.Chem. Sci.Ed.*, v.4, p.25-43, 1976.
- BUNDGAARD, H. Isolation and characterization of cephalixin degradation products formed in neutral aqueous solution. *Arch.Pharm.Chem. Sci.Ed.*, v.5, p.49-55, 1977.
- BUNTON, C.A.; BUZZACCARINI, F., HAMED, F.H. Dephosphorylation in cationic micelles and microemulsions. Effects of added alcohols. *J.Org.Chem.*, v.48, p.2457-61, 1986.
- BUNTON, C.A., SAVELLI, G. Organic reactivity in aqueous micelles and similar assemblies. *Adv.Phys.Org.Chem.*, v.22, p.213-309, 1986.
- BUUR, A., BUNDGAARD, H., LEE, V.H.L. Prodrugs of propranolol: hydrolysis and intramolecular aminolysis of various propranolol esters and an oxazolidin-2-one derivative. *Int.J.Pharm.*, v.42, p.51-60, 1988.
- BUUR, A., GRAVSHOLT, S. Solubility and stability of chlorthalidopoxide in aqueous detergent solutions. *Arch.Pharm.Chem.Sci.Ed.*, v.10, p.1-16, 1982.
- CHAIMOVICH, H. et al. Ion exchange in micellar solution. 2. Binding of hydroxide ion to positive micelles. *J.Phys.Chem.*, v.83, p.1851-4, 1979.
- CHAIMOVICH, H. et al. A quantitative analysis of the effect of hexadecyltrimethylammonium bromide micelles on the alkaline hydrolysis of benzylpenicillin. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.II.*, n.7, p.925-8, 1985.
- COHEN, A.I., FUNKE, P.T., PUAR, N.M.S. Alkaline degradation product of cephradine. *J.Pharm.Sci.*, v.62, p.1559-61, 1973.
- CUCCOVIA, I.M. New method for estimating the degree of ionization and conformation selectivity of cetyltrimethylammonium halide micelles. *Langmuir*, v.13, p.1451-6, 1997.
- DINNER, A. Cephalosporins degradations. *J.Med.Chem.*, v.20, p.963-5, 1977.
- EL-NOKALY, M., FRIBERG, S.E. Microemulsions. *Cosmet.Toilet.*, v.97, p.55-62, 1982.
- FENDLER, J.H. *Membrane mimetic chemistry*. New York: Wiley-Interscience, 1982, 545p.
- FRIBERG, S.E., BOTOREL, P. *Microemulsions: structure and dynamics*, New York: CRC, 1988, 249p.
- BEKER, P. (Ed.) *Encyclopedia of emulsions technology*. New York: Marcell Dekker, 1983, p. 287-337.
- GASCO, M.R., GALLARATE, M., PATTARINO, F. Behavior of doxorubicin in o/w microemulsions. *Farm.Ed.Prat.*, v.43, p.3-12, 1988.
- GASCO, M.R., PATTARINO, F., VOLTANI, I. On release of prednisone from oil in water microemulsions. *Farm.Ed.Prat.*, v.43, p.325-50, 1988.
- GENSMANTEL, N.P., PAGE, M.I. The effect of increasing the hydrophobicity of penicillin on its micelle-catalyzed hydrolysis. *J.Chem.Soc. Perkin Trans.II*, v.2, p.155-9, 1982.
- GENSMANTEL, N.P., PAGE, M.I. The micelle-catalyzed hydrolysis of benzylpenicillin. *J.Chem.Soc. Perkin Trans.II*, v.2, p.147-54, 1982.
- GIBALDI, M., FELDMAN, S. Mechanism of surfactant effects on drug absorption. *J.Pharm.Sci.*, v.59, p.579-89, 1970.
- HOAR, T.P., SCHULMAN, J.H. Transparent water-in-oil dispersions: The oleopathic hydro-micelle. *Nature*, v.152, p.102-3, 1943.
- HOW, J.P., POOLE, J.W. Kinetics and mechanism of degradation of ampicillin in solution. *J.Pharm.Sci.*, v.58, p.447-54, 1969.
- INDELICATO, J.M. et al. Hydrolysis of 3-chloro-3-cephens. Intramolecular nucleophilic attack in cephalor. *J.Med.Chem.*, v.20, p.961-3, 1977.
- ISRAELACHVILI, J.N. *Intermolecular and surface forces*. London: Academic Press, 1985, 295p.
- JAYAKHRISHNAN, A., KALAIARASI, K., SHAH, D.O. Microemulsions: evolving technology for cosmetic applications. *J.Soc.Cosmet.Chem.*, v.34, p.335-50, 1983.
- KEIPERT, S. et al. Mikroemulsionen und ihre potentielle pharmazeutische Nutzung. *Pharmazie*, v.44, p.433-44, 1989.
- KNIGHT, C.G. *Liposomes: from physical structure to therapeutic applications*. Amsterdam: Elsevier, 1981, 497p.
- LAW, S.L. Stability of mitoxantrene-containing liposomes. *Int.J.Pharm.*, v.116, p.87-93, 1995.

36. MARTINI, M.C. et al. Role des microemulsions dans l'absorption percutanée de tocopherol. *J.Pharm.Belg.*, v.34, p.348-54, 1984.
37. NAKASHIMA, E. et al. Physicochemical properties of amphoteric beta-lactam antibiotics. IV. First and second-order degradations of cephalorin and cefatrizine in aqueous solution and kinetic interpretation of intestinal absorption and degradation of the controlled antibiotics. *Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)*, v.33, p.2098-106, 1985
38. OLIVEIRA, A.G. Desenvolvimento de sistemas organizados e estudo da reatividade de fármacos ligados a interfaces. *Cad. Farm.*, v.13, p.135-8, 1997.
39. OLIVEIRA, A.G. *Efeitos cinéticos e mecânicos de micelas e microemulsões nas reações de decomposição de a-aminopenicilinas e cefalosporinas*. Araraquara, 1997. 160p. Tese (Livro Docência) -Faculdade de Ciências Farmacêuticas; Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".
40. OLIVEIRA, A.G. *Efeito de micelas e microemulsões na estabilidade de compostos de uso terapêutico. Análise da decomposição uni- e bimolecular do antibiótico b-lactâmico cefaclor*. São Paulo, 1990, 139p. Tese (Doutoramento) -Instituto de Química; Universidade de São Paulo.
41. OLIVEIRA, A.G. Efeito de surfactantes na estabilidade de compostos de uso terapêutico. *Rev.Ciênc.Farm.*, v.12, p.183-97, 1990.
42. OLIVEIRA, A.G. Lipossomas: aplicações farmacêuticas e perspectivas futuras. *Cad. Farm.*, v.9, n.2, p.71-6, 1993.
43. OLIVEIRA, A.G., CHAIMOVICH, H. Effect of detergents and other amphiphiles on the stability of pharmaceutical drugs. *J.Pharm.Pharmacol.*, v.45, p.850-61, 1993.
44. OLIVEIRA, A.G.; CUCCOVIA, I.M. & CHAIMOVICH, H. Micellar modification of drug stability: analysis of the effect of hexadecyltrimethylammonium halides on the rate of degradation of cephalorin. *J.Pharm.Sci.*, v.79, p.37-42, 1990.
45. OLIVEIRA, A.G. et al. Micellar catalysis of the intramolecular aminolysis of b-lactam antibiotic cephalorin. *J.Phys.Org.Chem*, v.4, p.19-24, 1991.
46. OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V. Lipossomas: aplicações farmacêuticas e cosméticas, novas perspectivas. *Infarma*, Brasília, v.1, n.3, p.20-23, 1992.
47. OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V. Lipossomas: incompatibilidades farmacotécnicas e limites de manipulação em farmácia. *Racine*, v.23, p.6-8, 1994.
48. OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V. Vetorização intracelular de fármacos em infecções bacterianas através de lipossomas. *Infarma*, v.6, n.1/2, p.21-5, 1997.
49. OLIVEIRA, A.G.; SCARPA, M.V., CHAIMOVICH, H. Effect of hexadecyltrimethyl-ammonium bromide-based microemulsions on the rate of decomposition of the b-lactam antibiotic cephalorin. *J.Pharm.Sci.*, v.86, p.616-20, 1997.
50. OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V., LEITE, C.Q. Lipossomas: estratégia biotecnológica para liberação controlada de fármacos com efeito antimicrobacteriano. *Rev.Ciênc.Farm.*, v.18, n.1, p.109-21, 1997.
51. OPPEIHEIN, R.C. Surfactants and micelles in pharmaceutical formulations. *Aust.J.Pharm.Sci.*, v.NS5, p.11-6, 1976.
52. ORTEGA, F. et al. Effect of sodium lauryl sulfate micelles on the acid hydrolysis of a-aminobenzylpenicillin. *An.Quim., Ser.A*. v.80, p.82-4, 1984.
53. QUINA, F.H., CHAIMOVICH, H. Ion exchange in micellar solutions. 1. Conceptual framework for ion exchange in micellar solutions. *J.Phys.Chem.* v.83, p.1844-50, 1979.
54. QUINA, F.H. et al. Ion exchange in micellar solutions. 4. "Buffered" systems. *J.Phys.Chem.*, v.84, p.361-5, 1980.
55. RAZVI, N., BEG, A.E. Behavior of cationic micelle on the hydrolysis of procaine formulation. *J.Chem.Soc.Pak.*, v.3, p.121-4, 1981.
56. RAZVI, N., BEG, A.E. Interaction of procaine with sodium dodecylsulfate and cetyltrimethylammonium bromide micelles. *J.Pharm.*, v.1, P.43-8, 1982.
57. TADROS, T. F. (Ed.) *Surfactants*. London: Academic Press, 1984, 342p.
58. TSUJI, A. et al. Effects of surfactants on degradation of penicillins and cephalosporins in acid medium. *J.Pharm.Pharmacol.*, v.30, p.442-4, 1978.
59. TSUJI, A.; MIYAMOTO, E.; MATSUDA, M. & NISHIMURA, K., YAMANA, T. Effects of surfactants on the aqueous stability and solubility of beta-lactam antibiotics. *J.Pharm.Sci.*, v.71, p.1313-8, 1982.
60. TSUJI, A. et al. Degradation kinetics and mechanism of aminocephalosporins in aqueous solution: cefadroxil. *J.Pharm.Sci.*, v.70, p.1120-1128, 1981.
61. VOIGTH, R. & BORNSCHNEIN, M. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, Zaragoza: Acribia, 1982, 366p.
62. WEINGARTEN, C. et al. Protection of insulin from enzymatic degradation by its association to liposomes. *Int.J.Pharm.*, v.26, p.251-7, 1985.
63. XENAKIS, A., TONDRE, C. Oil-in-water microemulsion globules as carriers of lipophilic substances across liquid membranes. *J.Phys.Chem.*, v.87, p.4737-43, 1983.
64. YAMANA, T., TSUJI, A. Comparative stability of cephalosporins in aqueous solution: kinetics and mechanisms of degradation. *J.Pharm.Sci.*, v.65, p.1563-74, 1976
65. YASHUARA, M. et al. Catalytic effect of cationic surfactant on the degradation of cephalorin in aqueous solution. *J.Pharm.Pharmacol.*, v.29, p.638-40, 1977.

Extratos naturais: desenvolvimento de produtos cosméticos e farmacêuticos

PEKY NORIEGA
MARCIA ARCHONDO
LUIZA H. A. CARMO
CLAUDIO MOREIRA LIMA
IDA CARAMICO-SOARES

Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Lineu Prestes, 580 – Bloco 15, 05508-900, São Paulo – SP.

e-mail pekynoriega@bol.com.br

INTRODUÇÃO

Pesquisas com o intuito de investigar a melhor forma de veiculação dos produtos naturais são ainda insuficientes. O desenvolvimento de produtos farmacêuticos e cosméticos,

adequados ao efeito desejado no local e intensidade pretendida, constitui um avanço na pesquisa sobre utilização de produtos naturais. O conhecimento de características como interação com excipientes, manutenção de estabilidade e capacidade de liberação de princípios ativos pode ampliar as po-

tencialidades e eficácia de uso destes produtos no campo farmacêutico.

O objetivo deste trabalho é a padronização de técnicas de cromatografia em camada delgada e espectrofotometria para o controle de qualidade de amostras de *Hypericum perforatum*, própolis e *Centella asiática*.

O *Hypericum perforatum* é uma planta medicinal pertencente à família Hypericaceae (sinônima: Gutiferae) (HÖLZL ET AL., 1994). O extrato oleoso da parte aérea na floração, exposta à luz do sol pelo menos duas semanas, tem desde a Idade Média grande reputação como agente antiinflamatório e cicatrizante. Hoje em dia os extratos purificados das partes aéreas de *Hypericum perforatum* são utilizados por sua atividade antidepressiva (BRITISH HERBAL PHARMACOPOEIA, 1983) (ERNST, 1995). Além disso a atividade antiviral da hipericina está atualmente sob investigação (LOPEZ-BAZZOCCHI ET AL., 1991), (THOMAS ET AL., 1991) e (HUDSON, ET AL., 1993). Está incluso nas monografias da Comissão Germana E e em numerosas Farmacopéias: British Herbal Pharmacopéia 1983, Farmacopéias: Polonesa, Romêna e Russa e Martindale 30ª edição. (BOMBARDELLI E MORAZZONI, 1995)

A própolis é um apíderivado que tem sido utilizado por suas propriedades antiinflamatória, bactericida e cicatrizante. As formulações de uso externo contendo própolis têm ampla aplicabilidade na terapêutica e cosmética (DONADIEU, 1980; MARCUCCI, 1995). É quimicamente composta por compostos fenólicos, principalmente ácidos fenólicos (WALKER, 1987).

Centella asiática (L.) Urban é uma planta da família Apiaceae. Estudos evidenciam sua ação como reguladora da síntese de colágeno e mucopolissacarídeos, antiinflamatório e cicatrizante, devido à presença de saponinas triterpênicas (asiaticósídeo, madecassósídeo, ácido asiático e ácido madecássico) (CASTELLANI ET.AL., 1981) (NEWALL ET. AL., 1996) (MORRISSET ET.AL., 1987) (BONTE, ET.AL. 1992). Administrada pela via oral apresenta atividade depressora do sistema nervoso central e efeitos sedativos (DE LÚCIA, ET.AL., 1996) (SAKINA, DANDIYA, 1990) (DIWAN ET.AL., 1991). O extrato e seus princípios ativos são encontrados em produtos cosméticos para promover o crescimento de cabelos e unhas, rachadura de lábios (D'AMELLO,

1987), produtos para pele sensível e agredida pelo sol (SEILLER, MARTINI, 1992) e para o tratamento da celulite devido a sua ação regeneradora do tecido conectivo (COSMETIQUE ET ADIPOSITE, 1989) (SENTENAC, 1976).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas amostras de extrato seco de *Hypericum perforatum* L., e extratos glicólicos de *Centella asiática* L. (Urban) e própolis.

Os materiais foram caracterizados, através da abordagem fitoquímica (COSTA, 1977) (FREITAS E BACCHI, 1992), e controle físico-químico, pertinente a cada tipo de extrato. Objetivando a obtenção de formulações farmacêuticas de uso externo para as amostras de própolis e centella, estudou-se o extrato glicólico obtido segundo as técnicas adaptadas da Farmacopéia Brasileira (FARMACOPÉIA DOS ESTADOS UNIDOS DO BRASIL, 2ª Ed.). Esses extratos foram caracterizados quanto a aspectos como densidade, resíduo seco, teor alcoólico e pH. No caso do *Hypericum perforatum* utilizou-se o extrato seco para obtenção de formas farmacêuticas sólidas, do qual analisaram-se parâmetros como ângulo de repouso, granulometria e volume aparente (USP XXIII, 1995),

Procurando-se analisar para cada produto, grupos químicos tidos na literatura como os responsáveis pela ação farmacológica, para o *Hypericum perforatum* estudaram-se as antraquinonas, para o própolis os flavonóides e para a *Centella asiática* o grupo de saponinas triterpênicas.

Através de cromatografia em camada delgada (CCD), foram inicialmente identificados grupos químicos e substâncias marcadoras. Para as amostras de própolis, seguiu-se a metodologia adotada por ARVOUET-GRAND E VENNAT ET AL., 1994. As amostras de *Centella asiática* e *Hypericum perforatum* foram identificadas, segundo técnicas descritas por WAGNER ET.AL., 1996.

A quantificação foi realizada, através de espectrofotometria, as especificações de cada método são apresentadas na TABELA I. Os métodos foram padronizados, determinando-se o espectro de absorção da substância marcadora, curva de Ringbon e reta de calibração.

TABELA I – Especificações dos métodos espectrofotométricos utilizados para doseamento dos extratos e naturais.

Extrato	Substância Marcadora	Comprimento de onda	Reagente	Autores
<i>Centella asiática</i> (L.) Urban.	Saponinas triterpênicas totais	500nm	furfurol 0,1% em etanol	CASTELLANI et.al. 1981.
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hipericina	590 nm	Piridina + Metanol	SCÜTTZ, et al., 1994
Própolis	Quercetina	415 nm	Cloreto de alumínio + Metanol	STHAL et al., 1981; NAGY, 1996.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados foram classificados segundo o tipo de análise realizado para os três extratos separadamente.

1) Triagem fitoquímica

A análise fitoquímica das amostras confirmou a presença de grupos químicos relatados na literatura como sendo aqueles mais freqüentemente presentes em cada extrato, como mostra a TABELA II.

TABELA II - Grupos químicos identificados pela triagem fitoquímica nos extratos naturais

Amostras	Flavonóides	Grupo Químico				
		Taninos		Saponinas	Derivados Antraquinônicos	Alcalóides
Gálicos	Catequínicos					
<i>Centella asiática</i> (L.) Urb.	+	+	+	+	-	-
<i>Hypericum perforatum</i> L.	+	+	+	-	+	-
Própolis	+	+	-	+	-	-

(+) presença.

(-) ausência

No extrato de própolis, foram identificados flavoninas e flavonóis, tipos de flavonóides relatados como os de maior concentração (GONZÁLES E ORZAES, 1997). A abordagem fitoquímica do extrato seco de *Hypericum perforatum* realizada pelos métodos descritos por Freitas e Bacchi, 1994, revelou a presença de flavonóides, taninos, derivados antraquinônicos e óleos fixos, foram negativos os ensaios para alcalóides e saponinas. As amostras de *Centella asiática* mostraram a presença de sapo-

ninas, flavonóides, taninos e óleos essenciais, o resultado para alcalóides foi negativo mesmo tendo sido relatada sua presença por outros autores.

2) Caracterização dos extratos

A caracterização dos extratos glicólicos de própolis e *Centella asiática* e extrato seco de *Hypericum perforatum* apresenta-se na TABELA III. Realizando-se os ensaios pertinentes a cada tipo de extrato, seja seco ou glicólico.

TABELA III - Caracterização físico química dos extratos glicólicos de *Centella asiatica* L. e Própolis e extrato seco de *Hypericum perforatum*

Análise *	Extratos		
	Centella asiatica	Própolis	Hypericum perforatum
Tipo de extrato	glicólico	glicólico	seco "spray dry"
pH	5,84	4,91	5,5 (em água)
Resíduo seco (%)	18,45	99,3	-
Densidade	1,08	1,09	-
Teor alcóolico (°GL)	40	40	-
Volume aparente (%)	-	-	22,6
Grau de tenuidade (%)	-	-	> tamis 100: 77,4
Teor de princípios ativos (%)	3,5	3,56	0,3

* Valor médio de três determinações e desvio padrão menor que 3%.

3) Cromatografia de camada delgada

Através do método de cromatografia em camada delgada, detectou-se a presença de hipericina e dos flavonóides rutina, quercetina e quercetrina por comparação com soluções metanólicas dos padrões destas substâncias marcadoras, como mostra a TABELA IV.

Tabela IV. Resultados dos cromatogramas para extratos de *H. perforatum*, Própolis e *C. asiatica*.

Extrato	Padrão	Fase móvel	Sistema para visualização	Substâncias identificadas	Rf	Autor
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hipericina 10mcg/ml (Sigma – Aldrich)	Acetato de etila-metanol-água (100;13,5:10)	2- aminoetil ester do ácido difenil bórico	hipericina	0,78	Wagner 1996
				rutina	0,15	
				quercetina	0,78	
				quercitrina	0,49	
Própolis	Apigenina Crisina Quercetina		Cloreto de alumínio	apigenina	0,23	
				crisina	10,45	
				quercetina	0,16	
<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban	saponinas triterpênicas totais (Nuova Linnea)	clorofórmio- ácido acético glacial – metanol – água (60:30:15:10)	Anisaldeido sulfúrico	asiaticosideo	0,4	Wagner 1996
				madecassosideo	0,2	
				agliconas	0,9	

4) Espectrofotometria

4.1 *Hypericum perforatum* L.

Os espectros de absorção da hipericina padrão e da hipericina contida no extrato seco de *Hypericum perforatum* foram obtidos em comprimento de onda entre 320 e 620 nm usando como diluente solução metanólica de piridina 3%. Segundo o método descrito por SCUTT, H., HÖLZL, J., 1994 foram praticamente idênticos, apresentando pico de absorção máxima em 590 nm. e um pico de absorção secundário em 550 nm. Foi

escolhido para os ensaios quantitativos a região de 590 nm por ser mais definido e reprodutível, quanto às diferentes concentrações das amostras analisadas.

Foram assim preparadas soluções da hipericina padrão com concentrações de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10 µg/ml. Baseado em dados obtidos com a construção da reta de calibração FIGURA 1, a absorbância da hipericina padrão obedece à equação: $A_{590} = 0,077 C - 0,0016$; ou expresso em função da concentração: $C = (A_{590} + 0,0016) / 0,77$ (onde, A = absorbância em comprimento de onda de 590 nm e C = concentração de hipericina) cujo coeficiente de correlação é $r^2 = 0,999$, sendo linear entre 1-10 µg/ml de hipericina padrão.

Figura: Curva padrão da hipericina em 590nm.

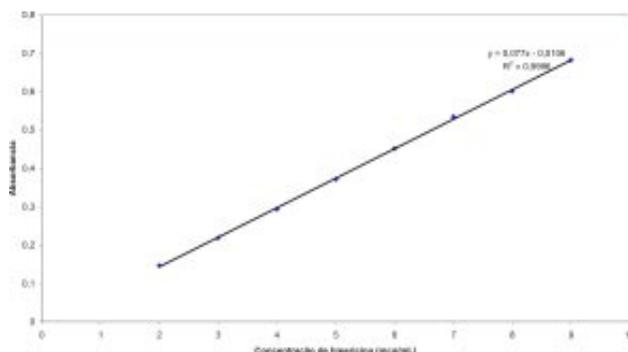


Tabela V. Influencia da concentração de piridina na reação colorida da hipericina (medições espectrofotométricas em 590 nm)

Amostra (Absorbância)	Amostra 1	Amostra 2	Média	Desvio Padrão
Metanol	0,5148	0,5147	0,5147	0,000070
Metanol+piridina 3%	0,5357	0,5470	0,5413	0,00799
Metanol+piridina 10%	0,5211	0,5243	0,5227	0,002263
Total	-	-	0,5227	0,012764

Como podemos observar a piridina em concentrações de 3% e 10% não modifica os dados obtidos, se comparamos com a amostra que não foi adicionada a piridina. É importante destacar o fato de podermos trabalhar sem piridina a análise resulta mais simples e menos perigosa. Esta diferença pode ser devido as nossas condições climáticas locais.

4.2 Própolis

No doseamento espectrofotométrico de flavonóides totais, utilizou-se cloreto de alumínio ($AlCl_3$) como reagente. Este método baseia-se na formação de complexos coloridos, cuja concentração está diretamente relacionada com a quantidade de princípios ativos presentes nas amostras. Este método é relatado como a adaptação da técnica proposta por (Dowd 1959) para doseamento da quercetina, no qual o desvio batocrômico e a intensificação da absorção são devidos à formação de quelatos estáveis que aumentam a sensibilidade do processo e evitam a interferência de outras substâncias fenólicas.

Adaptou-se de 425 para 415nm o comprimento de onda para leitura, pois nas nossas condições de trabalho, em todas as amostras analisadas mostraram pico de absorção máximo nesta região. Além disso, esta região é citada por outros autores como comprimento de onda adequado para leitura dos flavonóides totais da própolis (ARVOUET-GRAND E VENNAT ET AL., 1994).

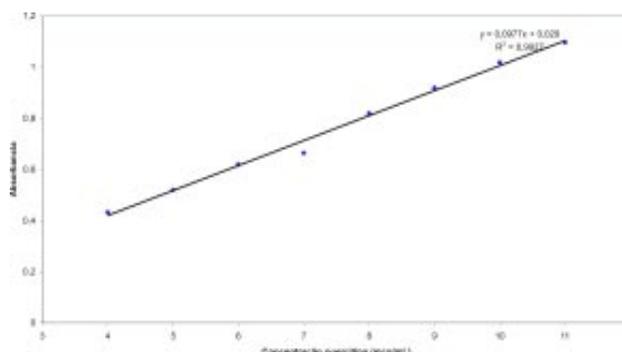
A quercetina foi empregada como padrão, por ser a aglicona flavonoídica mais comum nas angiospermas utilizadas pelas abelhas na fabricação da própolis, além de estar presente na amostra estudada neste trabalho. A quercetina mostrou-se adequada ao método espectrofotométrico utilizado por possuir hidroxilas em sua estrutura necessárias à formação do complexo com o metal-flavonóide em presença de cloreto de alumínio, FIGURA 2

4.3) *Centella asiatica*

O método espectrofotométrico tem se mostrado ade-

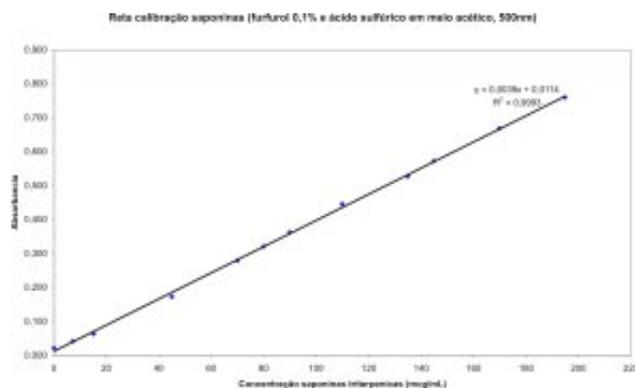
quado para a quantificação de saponinas triterpênicas em diferentes espécies vegetais. Estes métodos em geral utilizam reações coloridas empregadas em cromatografia em camada delgada (ENCYCLOPEDIA OF ANALYTICAL SCIENCES, 1995). O problema principal é a baixa especificidade das reações para o grupo saponinas triterpênicas devendo ser tomado muito cuidado na fase de pré-tratamento da amostra evitando-se a presença de interferentes. Uma vez extraído e purificado o grupo de saponinas triterpênicas da *Centella asiatica* foi quantificado por espectrofotometria após reação com furfural a 0,1% e ácido sulfúrico em meio Acético (CASTELLANI, ET.AL., 1980). O método foi validado e padronizado, e o extrato apresentou um teor médio de 3,5% de saponinas triterpênicas totais.

Figura 2: curva padrão da quercetina em 415nm.



O espectro de absorção do padrão saponinas triterpênicas totais de *centella asiatica* em uma concentração de 200ug/ml após a reação com furfural apresentou o pico de absorção máxima em 500nm. O branco do reagente e o branco da amostra não mostraram interferência no comprimento de onda máximo. Obteve-se a curva de calibração do padrão de saponinas totais FIGURA 3, mostrando que a reação segue a lei de Lambert Beer. A reta responde à seguinte equação: $C = 256,41 \text{ Abs} - 2,92$ Onde: C = concentração da amostra e Abs = absorbância.

Figura 3: Curva padrão das saponinas, após reação com furfural a 0.10% e ácido sulfúrico em meio acético, em 500nm.



Um dos requisitos principais para o desenvolvimento de produtos cosméticos e farmacêuticos contendo extratos naturais é a caracterização e padronização destes extratos de modo a serem obtidos produtos seguros e eficazes. Em uma fase inicial, a triagem fitoquímica evidenciou a presença de gruposamentos químicos responsáveis pela ação terapêutica. Por outro lado a cromatografia em camada delgada foi uma ferramenta que permitiu a determinação da pureza, integridade e identidade do extrato como foi relatado na literatura (WAGNER, ET.AL. 1996) (FORNI, 1980) (VANHAELLEN, ET.AL., 1983)

Os métodos analíticos utilizados para a quantificação das substâncias marcadoras de extratos vegetais apresentam um problema em comum: a complexidade das misturas e a presença de substâncias com estrutura semelhante. O método espectrofotométrico apresentou-se como um método preciso e mais acessível que outros métodos, tais como cromatografia líquida de alta eficiência ou cromatografia gasosa. Sendo as substâncias marcadoras quantificadas nos extratos através de reações características para o grupo químico ao qual pertencem, sendo as antraquinonas para o *Hypericum*, flavonóides para a própolis e saponinas triterpênicas para a *Centella asiática*, como reportado por outros autores (SEGIET-KUJAWA, 1986), (GRISHKOVETS-GORVACHEVA, 1997) (CASTELLANI, 1980)

CONCLUSÕES

Baseado nos resultados exposto, anteriormente, pode-se deduzir que os métodos de análise de cromatografia de camada delgada e de espectrofotometria utilizados em conjunto são adequados para a determinação do conteúdo de hipericina (como substância marcadora do *Hypericum perforatum*), flavonóides da própolis e saponinas triterpênicas da *Centella asiática* e portanto a padronização do método de análise permite o controle quantitativo de formulações contendo extrato de *Hypericum perforatum*, própolis e *Centella asiática* que foram desenvolvidas paralelamente.

A padronização do método espectrofotométrico, nas nossas condições de trabalho, mostrou-se adequada, o que pode ser evidenciado pelos valores de correlação linear e reta de calibração. A quantificação das substâncias marcadoras dos extratos vegetais apresenta um problema em comum: a complexidade das misturas e a presença de substâncias com estrutura semelhante. O método de espectrofotometria apresentou-se como um método preciso e mais acessível que outros como cromatografia líquida de alta eficiência ou cromatografia gasosa.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq-Brasil (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e CONICIT-Venezuela (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARVOUET-GRAND, A., VENNAT, B., POURRAT, A., LEGRET, P. Standardisation d'un extrait de propolis et identification des principaux constituants. J. Pharm. Belg., Brussels, v.49, n.6, p.462-468, 1994.
- BOMBARDELLI, E., MORAZZONI, P. *Hypericum perforatum*. Fitoterapia. Milan, v.46, n.1, p.43-68, 1995.
- BONTE, F., DUMAS, M., CHAUDAGNE, C., MEYBECK, A. Influence of asiatic acid, madecassic acid and asiaticoside on human collagen I synthesis. Planta Med., Stuttgart, v.60, p.133 - 135, 1994.
- BONTE, F., DUMAS, M., CHAUDAGNE, C., MEYBECK, A. Influence of asiatic acid, madecassic acid and asiaticoside on human collagen I synthesis. Planta Med., Stuttgart, v.60, p.133
- BRITISH herbal pharmacopoeia. Cowling: British Herbal Medicine Association, 1983. p.115-116.
- CASTELLANI, C., MARAI, A, VACCHI, P., La Centella asiática. Boll. Chim. Farm., Milan, v.120, p.570-605, 1981
- COSMETIC et adiposite. Paris: Ion Química, 1989.
- COSTA, A.F. Farmacognosia. 2.ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1977. 3v.
- CRIPPA, F. Problems involved in pharmaceutical and cosmetic formulations containing extracts. Boll. Chim. Farm, Milan, v.1, p 59-65, 1980.
- D'AMÉLLO, F. Gotu kola. Cosm. Toiletries., Oak Park, v.102, n.6, p.49
- DE LUCÍA, R., SERTIÉ, J.A.A., CAMARGO, E.A., PANIZZA, S. Pharmacological and toxicological studies on Centella asiatica extract. Fitoterapia, Milan, v.68, n.5, p.413
- DIWAN, P.V., KARWANDE, I., SINGH., A.K. Anti anxiety profile of Manduk parni (Centella asiatica) in animals. Fitoterapia, Milan, v. 62, n.3, p.253
- DONADIEU, Y. La Propolis. Paris: Maloine S. A. Éditeur, 1980. 45p.
- DOWD, L. E. Spectrophotometric determination of quercetin. Anal. Chem., Washington D. C., v.31, n.7, p.1184-1187, 1959.
- ENCYCLOPEDIA of analytical science. London: Academic Press, 1995. v.8, p.4540-4544.
- ERNST, E. St John's wort in depression. Pharm. J.. v.255, n. 6862, p.491, 1995
- FARMACOPEIA DOS ESTADOS UNIDOS DO BRASIL. 2.ed. São Paulo: Ind. Gráfica Siqueira, 1959.
- FORNI, G. Thin layer chromatography and high performance liquid chromatography in the analysis of extracts. Boll. Chim. Farm., Milan, v.1, p.5-11. 1980.
- FREITAS, P.C.D., BACCHI, E.M. Práticas de farmacognosia. 3 ed. São Paulo: FCF/USP, 1992. [Apostila].
- GONZÁLES, E, ORZAES, M. T. Estudio del propoleo: Origen e importancia de los compuestos fenolicos en su composicion. Alimentaria, Madrid, v.283, p.103-107, 1997.
- GRISHKOVETS, V.I., GORBACHEVA, L.A. Gravimetric and spectrophotometric methods for the quantitative determination of triterpene glycosides in the fruit of Sophora japonica and other plants. Chem. Nat. Compd., New York, v.33, n.1, p.52-54, 1997.
- HÖLZL, J., SATTLER, S., SCÜTT, H. Johanniskraut: eine alternative zu synthetischen antidepressiva?. Pharm. Ztg., Eschborn, v.139, n.17, p.8-29, 1994.
- HUDSON, J., GRAHAM, E., TOWERS, G. Antiviral Assay on phothochemicals: the influence of reaction parameters. Planta Med., v. 60, p. 329-332, 1994.

- LOPEZ-BAZZOCCHI, I., HUDSON, J., TOWERS, G. Antiviral activity of the photoactive plant pigment hypericin. *Photochem. Photobiol.*, Oxford, v.54, n.1. p.95-98, 1991.
- MARCUCCI, M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, Paris, v.26, p.83-99, 1995.
- MORRISSET, R., CÔTÉ, N.G., PANISSET, J.C., JEMNI, L., CAMIRANO, P., BRODEUR, A., Evaluation of the healing activity of hydrocotile tincture in the treatment of wounds. *Phytotherapie Research*, London, v.1, n.3, p.117
- NAGY, M., GRANCAI, D. Colorimetric determination of flavanones in propolis. *Pharmazie*, Berlin, v.51, n.2, p.100-101, 1996.
- NEWALL, C., ANDERSON, L., PHILIPSON, D. *Herbal medicines*. London: Pharmaceutical Press, 1996. p.250-252.
- SCÜTT, H., HÖLZL, J. Vergleichende Qualitätsuntersuchung von Johanniskraut-Fertigarzneimitteln unter Verwendung verschiedener quantitativer Bestimmungsmethoden. *Pharmazie*, Berlin, v. 49, n.2/3, p 206-209, 1994.
- SEGIET-KUJAWA, J.L. Comparison of analytical methods of determining saponins in some Araliaceae species. *Herba Polonica*. V. 32, n.1, p.40-45, 1986.
- SEILLER, M., MARTINI, M.C., *Cosmetics & Additifs en cosmétologie*. Paris: Lavoisier technique et documentation, 1992. 504p.
- SENTENAC, J., Efficacité de centella asiatica dans le traitement de la cellulite. *Bourdeaux Médical*. v. 9, n.30, p.2435
- SOUTHWELL, I., CAMPBELL, M. Hypericin content variation in *Hypericum perforatum* in Australia. *Phytochemistry*, Oxford, v.30, n. 2, p.475-478, 1991.
- STHAL, E., SCHIL, W. *pharmazeutische biologie 4: Drogenanalyse ii. inhaltsstoffe und isolierung*, Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1981. p.126-127.
- THOMAS, C., MACGILL, R.S., MILLER, G.C., PARDINI, R.S. Photoactivation of hypericin generates Singlet oxygen in mitochondria and inhibits succinoxidase. *Photochem. Photobiol.*, Oxford, v.55, n.1, p.47-53, 1992.
- UNITED STATES Pharmacopoeia 23 ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 1995. p. 1577-1614, 1830-1835, 2049-2050.
- VANHAELEN, M., VANHAELEN-FASTRE, R. Quantitative determination of biologically active constituents in medicinal plant crude extracts by thin-layer chromatography-densitometry. *J. Chromatogr. Amsterdam*, v.281, p.263-271, 1983.
- WAGNER, H.; BLADT, S. *Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas*. 2 ed. Munique: Spinger Verlag, 1996, p.53-60, 70-71.
- WALKER, P., CRANE, E. Constituents of propolis. *Apidologie*, Paris, v.18, p.327-

Fitoterapia: *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe, uma possibilidade terapêutica como antifúngico de uso tópico.

MARIA APARECIDA NICOLETTI

Farmacêutica-Bioquímica, professora doutora, Universidade Paulista-UNIP, São Paulo, SP e Universidade Guarulhos-UnG SP. - E-mail: maria-nicoletti@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A utilização de ervas medicinais na cultura popular é constante fonte de investigações científicas, porque, na maioria das vezes, há confirmação do efeito terapêutico a elas atribuído, através dos resultados obtidos nos estudos desenvolvidos, com o emprego de drogas de origem vegetal. O emprego destas drogas está, em algumas situações, muito relacionado à falta de recursos econômicos por parte da população de baixa renda que utiliza frequentemente o reino vegetal em função das observações e/ou informações popularmente disponíveis como alternativa terapêutica.

Neste sentido, pode ser citada a *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe (Figura 1), que merece especial atenção com relação às indicações terapêuticas. É planta originária e muito consumida, na Ásia, porém, adaptou-se muito bem, no Estado de São Paulo, onde tem sido comercializada e utilizada por suas propriedades medicinais.

Figura 1. *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe. Material de referência depositado no herbário do Instituto de Botânica (São Paulo-SP), sob o número de registro 338.498.



Foto: Maurício Tashibana

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Seu emprego em medicina popular é muito antigo. É empregada como digestiva, estimulante hepática, auxiliar em irritações de vias aéreas superiores, no tratamento de halitose, além de apresentar atividade antiinflamatória e antimicrobiana^{3,6,22,24}.

A zedoária ou gajutsu (denominações populares) faz parte da Tintura de Aloe Composta e, também, da Tintura de Genciana Composta, fórmulas estas oficiais, que são empregadas como estimulante digestivo^{5,19}.

Sua composição química é muito complexa; apresenta inúmeros compostos de natureza terpênica, além de outros constituintes^{3,5,8,14,18,21,25}.

Normalmente, a parte utilizada da planta é o rizoma (Figura 2) que após secagem e pulverização, encontra-se comercialmente disponível sob as formas de pó, cápsula ou extrato fluido.

Figura 2. Rizoma fresco íntegro e fatiado da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe. Rizoma seco fatiado (no centro) da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe



Foto: Maria Aparecida Nicoletti

A *Curcuma zedoaria* vem sendo objeto de inúmeros estudos para a elucidação de sua potencialidade terapêutica, muitos dos quais confirmam sua indicação de uso popular e, também, novas aplicações terapêuticas.

O pó desta planta, quando administrado por via oral, em animais experimentais, evidenciou a inibição da musculatura lisa do intestino o que se supõem que tal fato contribua para a inibição do trânsito no trato digestivo, além de aumentar a secreção biliar e inibir levemente a secreção estomacal¹².

Sua ação hepatoprotetora foi avaliada experimentalmente, através da utilização do extrato alcoólico²⁰, bem como, o seu possível mecanismo de ação¹³.

Outro aspecto de interesse desta planta foi a efetividade de apresentada contra o protozoário *Entamoeba histolytica* que foi determinada "in vitro" e mostrou-se muito promissora¹.

Compostos isolados do extrato etanólico da zedoária demonstraram atividade citotóxica em células ovarianas cancerígenas OVCAR-3²³. Sua atividade antitumoral e suas aplicações clínicas são, também, objetos de estudo¹¹.

Pesquisa utilizando compostos sesquiterpênicos obtidos, a partir do extrato da zedoária, foi efetiva no tratamento da hepatite causada por endotoxina²⁷. As ações analgésica e anti-inflamatória do composto sesquiterpênico diidrocurdiona, isolado da zedoária, foram avaliadas em animais com artrite crônica induzida. Além desse composto ser estomáquico apresenta, também, ação anti-inflamatória que está relacionada à sua capacidade antioxidante²⁸. A potencialização do efeito analgésico do acetaminofeno foi evidenciada com a utilização da zedoária e outras plantas². Sua aplicação na área cosmética em associação às outras plantas mostrou efetividade no controle da formação da placa dentária⁹. Estudo realizado "in vitro" demonstrou a possibilidade da utilização da zedoária, além de outras plantas, em algumas manifestações alérgicas⁷.

Possível emprego do extrato fluido da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe como antifúngico em micoses superficiais

Uma possibilidade terapêutica da utilização desta planta é a sua atividade antimicrobiana de uso tópico, que não é devidamente explorada como antifúngica. As infecções fúngicas superficiais afetam a pele, cabelo, unhas ou membranas mucosas¹⁷.

A utilização freqüente de antifúngicos convencionais na terapêutica médica torna-se, cada vez mais, ineficiente o tratamento de micoses, proporcionando, assim, resistência maior do fungo e dificultando sua eliminação. Quando administrados por via sistêmica, está acrescido o fato de efeitos colaterais, causados pela grande maioria dos antifúngicos empregados. Entretanto, estudos sobre antifúngicos têm sido contínuos e revelado um grande número de substâncias que possuem a capacidade de inibir o crescimento das espécies fúngicas, constituindo-se então em alternativas terapêuticas mais efetivas⁴.

Entre as manifestações comuns causadas por fungos, pode-se citar a candidíase. É produzida por levedura do gênero *Candida* spp., especialmente *Candida albicans*, conforme demonstraram os estudos das espécies isoladas nos sítios de infecção¹⁰. São microrganismos comensais encontrados no trato gastrointestinal, boca e vagina; tornam-se patogênicos somente quando o mecanismo natural de defesa do organismo falha¹⁷.

Existem inúmeros fatores que predispõem à candidíase. Dentre os principais podem ser citados a AIDS, os pós-operatórios, a administração prolongada de antimicrobianos, a quimioterapia, as doenças hematológicas malignas, as queimaduras, além de inúmeros outros¹⁰.

Geralmente, a candidíase pode manifestar-se na pele, na região axilar, nos espaços intertriginosos, nas mucosas e nas unhas podendo atingir os órgãos internos como os rins, os pulmões e possibilitando, também, o desenvolvimento de septicemias⁴.

As formas de manifestação clínica da candidíase su-

perficial são: infecção cutânea, infecção mucocutânea crônica, onicomicose, infecção orofaríngea, vulvovaginite, queratite e conjutivite¹⁰.

Infecções superficiais podem ser tratadas topicamente com antifúngicos, sendo que os mais usados são anfotericina, nistatina e os derivados azólicos como clotrimazol, econazol, tioconazol, miconazol, isoconazol entre outros. Para infecções orofaríngeas, antifúngicos como clorexidina e a polivinilpirrolidona-iodo podem ser úteis. A escolha é determinada pela disponibilidade do fármaco a partir da forma farmacêutica empregada para o sítio de infecção, além da toxicidade e duração do tratamento¹⁷.

Outra manifestação fúngica superficial comum é a dermatofitose que é causada por fungos dos gêneros *Epidermophyton*, *Microsporium* e *Tricophyton*, que se desenvolvem bem em presença de calor e umidade, além de higiene deficitária. Geograficamente, está presente em inúmeros locais, principalmente, nas regiões tropicais e temperadas. Dos três gêneros, o *Tricophyton* está presente nas manifestações clínicas denominadas de *tinea capitis*, *barbae*, *corporis* e *pedis*, denominações estas adotadas de acordo com a área do corpo afetada¹⁷.

A otomicose é a denominação dada à colonização do canal auditivo externo por espécies do gênero *Aspergillus*, geralmente, o *Aspergillus niger* ou *Aspergillus fumigatus*. A consequência da presença deste microrganismo é o decréscimo na audição, coceira intensa e dor podendo, entretanto, contaminar ossos contíguos ou até mesmo o cérebro, em indivíduos com resposta imunológica comprometida¹⁷.

O aproveitamento da planta *Curcuma zedoaria* como possibilidade terapêutica antifúngica foi demonstrado em estudo realizado, através da determinação da concentração mínima inibitória frente aos microrganismos *Candida albicans*, *Tricophyton mentagrophytes* e *Aspergillus niger*, utilizando-se o extrato fluido obtido, a partir de percolação fracionada. Os resultados obtidos indicaram concentração mínima inibitória de 20 mg/mL para os três fungos testados podendo, desta maneira, ser utilizada como possível alternativa terapêutica no tratamento de micoses superficiais causadas por estes microrganismos^{15,16}.

Face aos resultados promissores obtidos, estudos estão sendo desenvolvidos para a complementação de seu espectro de ação como antimicrobiano de uso tópico.

Deve-se salientar, entretanto, que as inúmeras possibilidades terapêuticas oferecidas por esta planta devem ser intensamente exploradas para possibilitar, com segurança, seu maior emprego na terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSARI, M.H., AHMAD, S. Screening of some medicinal plants for antiamoebic action. **Fitoterapia**. n.2, p.171-175, 1991.
2. ARAI, I., SATO, M., TAKEUCHI, H. Antipyretic analgesic containing acetaminophen and chinese medicines. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, JP 10087482 A2, 07 Apr 1998. Heisei, 3p.
3. BENIGNI, R., CAPRA, C., CATTORINI, P.E. **Piante medicinale - chimica, farmacologia e terapia**. Milano: Inverni & Della Beffa, 1964. p.1805-1806.
4. CARMO, C.M.F., LIMA, E.O., MILAN, E.P. Atividade antifúngica de extratos e óleos essenciais contra *Candida albicans* isolada de pacientes com AIDS. **Rev. Bras. Farm.**, v.79, n.2/4, p.108-111, 1998.
5. COIMBRA, R., SILVA, E.D. **Notas de fitoterapia**. Rio de Janeiro: L.C.S.A., 1958. p. 369.
6. GUPTA, S.K., BANERJEE, A.B., ACHARI, B. Isolation of ethyl p-methoxycinnamate, the major antifungal principle of *Curcuma zedoaria*. **Lloydia**, v.39, n.4, p.218-222, 1976.
7. IMAOKA, K., OHNISHI, E., INOUE, S., TAKAHASNI, T., KOJIMA, Y. Chinese herbal medicines capable of IgE antibody suppression and interferon induction. **Wakan Iyakugaku Zasshi**, v.12, n.3, p.257-63, 1995.

8. KATO, E.T.M., FISCHER, D.C. Comparative pharmacognosy on the rhizome and root of *Curcuma zedoaria* (Bergius) Roscoe: crude drug, essential oil and fluid extract. **LECTA**, v.14, n.2, p.9-26, 1996.
9. KUGA, T., KUGA, T. Dentifrices, foods and feeds containing chinese medicine. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, JP 10152426 A2, 9 Jun 1999. Heisei, 12 p.
10. KWON-CHUNG, K.J., BENNETT, J.E. **Medical mycology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p.108-305.
11. LIU, J. A neoplasm inhibitor from traditional chinese drug – *Curcuma zedoaria*. **Zhongcaoyao**, v.27, n.9, p.572, 1996.
12. MAEDA, H., SUNAGANE, N., KUBOTA, K. Pharmacological effects of the power from *Curcuma zedoaria* Roscoe on the gastrointestinal tract of experimental animals. **Yakugaku Zasshi**, v.104, n.6, p.640-643, 1984.
13. MATSUDA, H., NINOMIYA, K., MORIKAWA, T., YOSHIKAWA, M. Inhibitory effect and action mechanism of sesquiterpenes from Zedoariae rhizoma on D-Galactosamina/lipopolysaccharide – induced liver injury. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v.8, n.4, p.339-344, 1998.
14. MYIAKE, E.T. Zedoaria – *Curcuma zedoaria*. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.1, n.2, p.192-199, 1986.
15. NICOLETTI, M.A., BUGNO, A., ORSINE, E.M.A., ZENEBO, O. Estudo da atividade antimicrobiana da *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe. Determinação da concentração mínima inibitória. In: XII Congresso Paulista de Farmacêuticos, IV Seminário Internacional de Farmacêuticos e Exporfar 2001. **Anais**, p. 80, nov. 2001.
16. NICOLETTI, M.A., BUGNO, A., ORSINE, E.M., BATISTIC, M.A., ZENEBO, O. Antimicrobial effectiveness of *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe fluid extract. In: 114 th AOAC International Annual Meeting and Exposition. **Anais**, p.84, 2000.
17. PARFITT, K. (ed.) **Martindale. The complete drug reference**. 32ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. p.367-372.
18. PHAN, M.G., VAN, N.H., PAH, T.S. Chemical composition of the extract from rhizomes of *Curcuma zedoaria* (Berg.) Rosc. Study of sesquiterpenoids. **Hoac Hoc Cong Nghiep Hoa Chat**. v.4, p.9-11, 1997.
19. PHARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1926.
20. RANA, A.C., AVADHOOT, Y. Experimental evaluation of hepatoprotective activity of *Gymnema sylvestre* and *Curcuma zedoaria*. **Fitoterapia**, n.1, p.60-62, 1992.
21. SHIBUYA, H., YOSHIHARA, M., KITANO, E., NAGASAWA, M., KITAGAWA, I. Qualitative and quantitative analysis of essential oil constituents in various zedoariae rhizoma (gajutsu) by means of gas liquid chromatography mass spectrometry. **J. Pharm. Soc. Japan Yakugaku Zasshi**, v. 106, p.212-216, 1986.
22. STEINER, R.P. **Folk medicine. The art and the science**. Washington: American Chemical Society, 1986. p.197.
23. SYU, W. Jr, SHEN, C.C., DON, M.J., OU, J.C., LEE, G.H., SUN, C.M. Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*. **J. Nat. Prod.** v.61, n.12, p.1531-1534, 1998.
24. THE INDIAN materia medica. Bombay: K. M. Nadkarni, 1927. p.279-80.
25. TONNESEN, H.H., KARLSEN, J. High performance liquid chromatography of curcumin and related compounds. **J. Chromat.** v.259, p.367-371, 1983.
26. YAMAHARA, J., MATSUDA, H., SAWADA, T., KUSHIDA, H., SHIBUYA, H., KITAGAWA, I. Effect of crud drugs on experimental liver damages. I. The active principle of Zedoariae rhizoma. **Yakugaku Zasshi**, v.102, n.3, p.306-309, 1982.
27. YAMARA, J. Sesquiterpenes from *Curcuma zedoaria* for the treatment of hepatitis. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, JP 11021234 A2, 26 Jan 1999. Heisei, 4p.
28. YOSHIOKA, T., FUJII, E., ENDO, M., WADA, K., TOKUNAGA, Y., SHIBA, N., HOHSHO, H., SHIBUYA, H., MURAKI, T. Antiinflammatory potency of dehydrocurdione, a zedoary – derived sesquiterpene. **Inflammation Res.**, v.47, n.12, p.476-481, 1998.

O Registro Sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na Saúde Pública: a responsabilidade do Estado frente à vulnerabilidade da população

MARIA CLARA LODI GUIMARÃES¹
 EMIKO UEHARA²
 REBECA MANCINI PEREIRA³
 VOLNEI GARRAFA⁴

1. Farmacêutica Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamentos.

2. Farmacêutica Especialista em Vigilância Sanitária de Medicamento.s

3. Farmacêutica Industrial.

4. Professor Titular e Coordenador do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Bioética da Universidade de Brasília.

INTRODUÇÃO

No Brasil, com a promulgação da Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, as indústrias farmacêuticas puderam registrar os seus produtos como **similar** a um outro registrado no órgão federal de Vigilância Sanitária, não sendo obrigatori-

amente cópia fiel do medicamento inovador (aquele que obtém o primeiro registro após ter investido em pesquisa e desenvolvimento garantindo a eficácia clínica e segurança, além da biodisponibilidade conhecida).

A definição legal aparece, pela primeira vez, somente em 1978, por meio da Resolução n.º 4/78, da extinta Câmara

Técnica de Medicamento do Conselho Nacional de Saúde (CTM/CNS) e mantém-se inalterada em seu teor, até hoje, tendo sido republicada na Lei n.º 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, dentre outras publicações, sendo mais recentemente no Decreto n.º 3.961, de 10 de outubro de 2001.

A ausência de uma tradição em pesquisa de novos medicamentos, no País, e a necessidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população, fez com que, no passado, não fossem estabelecidos critérios técnicos mais rigorosos para o desenvolvimento e registro de **medicamentos similares** aos já existentes, em outros países, para os quais foram realizados todos os estudos de segurança e eficácia necessários para o consumo humano.

Segundo COSTA (1999), a vulnerabilidade do consumidor decorre do fato de que, para ele, os conceitos de segurança e eficácia são baseados em sua experiência, tratando-se de uma avaliação marcadamente subjetiva, enquanto que para o especialista, tais conceitos só podem ser mensurados em função do conhecimento científico, e é este que deve ser a referência dessas dimensões.

A desigualdade entre o saber dos centros produtores e a ignorância dos centros consumidores, aliadas às práticas de aliciamento político pelos interesses comerciais, levam à ocorrência de fraudes em escala coletiva. Logo, para que o direito do consumidor prevaleça, a estrutura legal, o conhecimento técnico-científico e a organização do poder precisam estar no mesmo nível de atenção. Na situação ideal, essas três dimensões estão equilibradas e interagem, fazendo com que a proteção à saúde do consumidor signifique uma expressão da cidadania plena. No caso de desarmonia entre essas três áreas descritas, ter-se-á sempre um prejuízo ao consumidor, tanto pela negligência com a saúde, quanto pelo não usufruto de benfeitorias à segurança dos produtos consumidos.

A origem da análise da relação segurança - eficácia como base para o registro de medicamentos tem como marco dois acontecimentos trágicos na história da "era industrial" do medicamento. O primeiro nos anos trinta, mais precisamente em 1937, quando houve o que se caracterizou nos Estados Unidos da América (EUA) a crise da sulfanilamida, uma preparação líquida (elixir) indicada para tratar infecções da garganta, cujo solvente dietilenoglicol foi responsável pela morte de 107 pessoas, a maioria crianças. Este episódio teve repercussões sanitárias induzindo alterações da legislação farmacêutica norte americana. Em 1938, a *Food and Drug Administration* (FDA) passou a exigir para registro de medicamentos, estudos de segurança e eficácia e inicia uma política de retirada do mercado os medicamentos inseguros para o uso humano.

O outro acontecimento refere-se à tragédia ocorrida com a talidomida, em 1962, que não afetou os EUA, que já possuíam uma legislação mais restritiva para registro de medicamentos. O controle do novo medicamento, no entanto, não se deu em outros países, onde ela foi comercializada provocando uma catástrofe em escala mundial, a focomelia (mal formação embrionária dos membros superiores e inferiores, assemelhando às focas, visível ao nascimento). Este último episódio foi o marco internacional decisivo para promover uma segunda geração de leis de medicamentos em diversos países, onde se passou, a exemplo da FDA, a exigir que a segurança e eficácia dos medicamentos fossem demonstradas por ensaios não-clínicos (em animais e *in vitro*), e clínicos, para que os mesmos pudessem receber o registro sanitário.

"Nas últimas décadas, a maioria dos países estabeleceu agências reguladoras para assegurar a eficácia, segurança e qualidade de produtos farmacêuticos, a validade da informação relativa a eles, e acompanhar os padrões de utilização e assuntos relacionados ao uso racional dos mesmos. Estas agências devem ser vistas como servidoras do público, atuando

para proteger e promover a saúde quando fármacos estão envolvidos" (AÇÃO INTERNACIONAL EM PROL DA SAÚDE – SUÉCIA, 1996).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), vinculada ao Ministério da Saúde, criada pela Lei N.º 9.782 de 26 de janeiro de 1999, que atua como entidade administrativa independente, com estabilidade dos seus dirigentes e autonomia financeira, tem como uma de suas competências exatamente a concessão de registro de medicamentos. A herança dos problemas advindos da antiga Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, no entanto, ainda terá seus reflexos sentidos por algum tempo. Não serão de solução imediata e ainda demandarão muito esforço e seriedade no compromisso com o interesse público, pois resultam de uma estrutura que esteve sempre vinculada a diretrizes políticas cambiantes, que não lhe permitia uma ação planejada e continuada, diante da instabilidade de seus dirigentes e técnicos.

O presente trabalho trata de um destes problemas herdados - o **medicamento similar** - mais especificamente da inconsistência técnica de sua definição legal e suas conseqüências. O artigo trata de fazer uma leitura do papel do Estado, por meio da Anvisa, em relação à sua responsabilidade ética e dever público, na garantia da segurança e eficácia de medicamentos sob sua égide, à luz da **Ética da Responsabilidade**, defendida pelo filósofo alemão Hans Jonas (JONAS, 1990).

O trabalho consiste, assim, em uma revisão bibliográfica e na explicitação da experiência dos autores com a temática aqui abordada para fundamentar posicionamentos éticos e técnicos. Ela abrangerá tão somente o que for indispensável para a compreensão do problema colocado. Os conceitos levantados na revisão da literatura servem de fundamento para uma análise crítica do papel do Estado, por meio da Anvisa, na questão específica da definição legal do **medicamento similar** e suas implicações técnicas e éticas numa perspectiva de saúde pública.

Os objetivos da pesquisa, portanto, são os seguintes:

a) Estabelecer uma relação entre aspectos técnico-normativos na concessão do Registro Sanitário do **medicamento similar**, no Brasil, visando à obrigatoriedade do Estado de garantir medicamentos seguros e eficazes; b) Demonstrar sob a perspectiva da Ética da Responsabilidade de Hans Jonas a responsabilidade do Estado, por meio da Anvisa, em cumprir o mandato constitucional de promover a saúde e prevenir danos a ela, especificamente em relação à segurança e eficácia do **medicamento similar**, face à reconhecida vulnerabilidade do cidadão na relação de consumo com o medicamento; c) Sugerir uma revisão do conceito de **medicamento similar** baseada em uma breve revisão da literatura.

RESPONSABILIDADE PÚBLICA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA E SUA DIMENSÃO ÉTICA

Segundo DALLARI (1995), responsabilidade, no sentido romano de *respondere*, implica garantir eventos futuros e é daí que deriva a noção de responsabilidade política. O medicamento é um dos produtos que estão sujeitos ao controle da Vigilância Sanitária, cabendo ao Estado, por meio da Anvisa, a responsabilidade de assegurar à população que estes remédios cheguem ao mercado com garantias de segurança e eficácia.

Tal responsabilidade cresce na medida em que o conhecimento técnico-científico traz ao cotidiano novos produtos e, conseqüentemente, novos riscos, além de elucidar os riscos decorrentes do uso de antigos produtos. Diante disto, o Estado deve se mover numa atitude vigilante, procurando estar atento para agir prontamente, favorecendo o cumprimento do mandato constitucional de prevenir agravos à saúde.

Sob o ponto de vista ético, segundo Hans Jonas (*apud*

GARRAFA, 1995), diante dos problemas e contradições que a humanidade se vê hoje obrigada a enfrentar, é necessário que a racionalidade ética caminhe com a mesma velocidade do progresso científico e tecnológico. Segundo ele, o progresso moral coletivo pode ser evidenciado de três formas:

- através da legislação dos Estados modernos;
- em certos valores que são incorporados nos códigos das leis;
- nos comportamentos públicos.

O Brasil tem demonstrado grande progresso em relação às duas primeiras questões, quanto aos aspectos legislativos do setor saúde mais que em relação à nossa prática coletiva em acompanhá-los, na implementação destas conquistas.

O Código de Defesa do Consumidor, promulgado como Lei Federal n.º 8.078 de 11 de setembro de 1990, em seu Artigo 4º (BRASIL, 1990), conceitua os pontos básicos das relações de produção e consumo. Nesses conceitos, entende-se que o consumidor é o elo mais vulnerável da cadeia de produção e consumo, reconhecendo que cabe ao Estado protegê-lo. O Item II-d, do Art. 4º, estabelece que a ação governamental terá o sentido de proteger o consumidor, “pela garantia dos produtos e serviços com padrões adequados de qualidade, segurança, durabilidade e desempenho”.

A regulação das relações de produção-consumo é de interesse geral da sociedade, uma vez que contribui para a manutenção das mesmas, proporcionando credibilidade nas organizações produtivas, comerciais e públicas. Sem ela, as práticas abusivas contra o consumidor minariam a harmonia das relações de produção-consumo, fundamento do modo de produção vigente. (LIMA ET AL., 1994, *apud* COSTA, 1999)

No que se refere à legislação sanitária para registro de medicamentos, a Ética da Responsabilidade, de Jonas, vem agregar um valor diferenciado ao comportamento responsável do poder público pertinente que a elabora, a sanciona e a cumpre. Este valor ético impõe ao Estado ações comprometidas com a evolução do conhecimento técnico-científico que, no caso específico, diga respeito à segurança e eficácia de medicamentos, para que prevaleça o interesse com a saúde da população usuária (consumidora).

A Beneficência, um dos princípios básicos da Bioética Principalista de inspiração norte-americana, traz como conceito, segundo KOTOW (1995), o texto descrito a seguir, que sugere bem sua importância como valor moral sobre o qual devem se pautar os comportamentos ou ações públicas:

“Todo ato ético tem que ser benéfico tanto para seu executor quanto para seu receptor. Em geral, o receptor é o requerente dos serviços do executor, sendo o membro mais frágil da relação que se está pactuando. Portanto, é também quem mais necessidade tem da adequada e benéfica execução do ato. A realização de um bem ou a satisfação de uma necessidade é mais valiosa para o receptor que para o executor, daí um ato será eticamente mais adequado quando beneficia ao mais frágil ou necessitado e quando esse benefício é mais abundante e menos oneroso em termos de riscos e custos”.

Segundo FIGUEIREDO (*apud* COSTA, 1999), “as práticas de Vigilância Sanitária se estabelecem com base em noção de risco, perigo virtual ou ameaça de agravos relacionados a determinados elementos que o homem aprendeu a identificar na experiência cotidiana (...) Pela natureza da ação eminentemente preventiva e que envolve conhecimentos de espectro multidisciplinar, o conceito epidemiológico de risco é fundamental, mas não é exclusivo nem suficiente para fundamentar suas práticas. (...) E é possível que a reflexão de corte epistemológico sobre este sub-setor da saúde pública possa avançar com a construção de um conceito equivalente ao fator de risco, concebido no campo referencial da saúde, em vez do campo da

doença; um conceito aproximado à noção de “fator de proteção”, ou “fator de saúde” ou “fator de predição da saúde”.

Segundo DALLARI (1995) o conceito de risco está permeado pela previsibilidade de um dano ocorrer e, portanto, imputa responsabilidade sobre quem tem o poder de prevenilo. Responsabilidade, que no sentido romano, conforme citado anteriormente, implica em garantir eventos futuros.

Ao analisar a dimensão da ética na saúde pública, GARRAFA (1995) afirmou que “a prevenção tem um sentido moral universal, que corresponde a uma verdadeira filosofia de compromisso público com o benefício coletivo e a justiça”.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS SOBRE O TEMA

Segundo STORPIRTIS (1999), até o início da década de sessenta, do recente passado século XX, era comum associar a eficácia clínica do medicamento apenas à atividade intrínseca do fármaco, aquela que lhe é própria, imune a interferências de sua formulação. No entanto, várias evidências demonstraram que os componentes da formulação e as técnicas de fabricação também a influenciam, podendo, em alguns casos, dar origem a um medicamento ineficaz ou até mesmo tóxico.

Nas últimas décadas, o desenvolvimento tecnológico tem contribuído para a alteração de muitos conceitos que envolvem a formulação, as técnicas de fabricação e a garantia de qualidade dos medicamentos. A formulação de um medicamento compreende a combinação de:

- Fármaco (princípio ativo): componente ativo responsável pelo efeito farmacológico.
- Excipientes e/ ou veículos: substâncias desprovidas de ação terapêutica cuja utilização adequada e seletiva conduz a obtenção de formas farmacêuticas (solução injetável, comprimido, cápsula, etc).

Não é suficiente apenas elaborar um produto tecnicamente perfeito. E é necessário que a forma farmacêutica empregada seja capaz de liberar o fármaco na quantidade e na velocidade adequadas, de modo a garantir a eficácia do tratamento e segurança para o paciente. Tendo em vista os problemas ocorridos com a utilização de medicamentos inseguros para uso humano na década de sessenta (século XX), a FDA promoveu estudos que resultaram na regulamentação dos critérios relativos a biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos.

A **biodisponibilidade** refere-se à velocidade e a extensão em que um fármaco é absorvido e se torna disponível no local de ação¹. Portanto, só será requerida para medicamentos que são administrados por uma via em que ocorra este tipo de processo, isto é, uma via extravascular (EV). Nela, contudo, intervêm, além dos fatores farmacêuticos, aqueles aspectos relacionados com o paciente.

A absorção é a transferência do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea. Assim, por definição, um medicamento por via intravascular (IV) é 100% biodisponível, isto é, toda a dose do fármaco é administrada diretamente na corrente circulatória e está disponível para interagir com os receptores do organismo e desencadear o efeito farmacológico. No entanto, para que tal efeito se produza, o fármaco precisa ser liberado da forma farmacêutica por meio de sua dissolução (fase biofarmacotécnica). A partir daí, ele estará livre para ser absorvido e distribuído para os receptores do organismo. Este processo é seguido pela sua biotransformação, que consiste em modificações da sua molécula, de modo a facilitar sua excreção (fase farmacocinética/fase farmacodinâmica).

Nenhum medicamento pode ser considerado totalmente seguro. A segurança é apenas relativa, condicionada ao seu uso correto, respeitando dose e relação risco-benefício, consi-

derando seus efeitos colaterais além das reações idiossincrásicas, isto é, particulares de cada indivíduo e não previstas pelos estudos realizados.

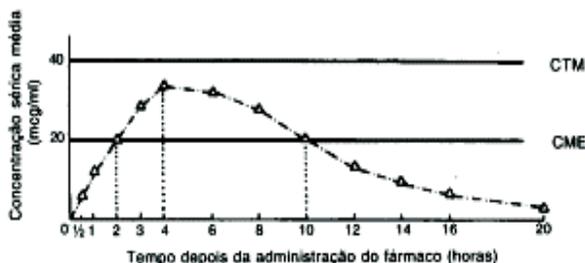
A **bioequivalência**, por sua vez, consiste em estudo comparativo da biodisponibilidade de produtos de diferentes formulações, que contém o mesmo princípio ativo e que são administrados pela mesma via. Estes estudos são importantes para determinar qual formulação apresenta o padrão de absorção mais desejável ou se elas se equivalem.

Uma medida das características de absorção de um fármaco se dá por meio da determinação de sua concentração no sangue (concentração sérica) em vários intervalos de tempo após a administração. É possível estabelecer uma correlação entre a concentração sérica de um fármaco e o aparecimento de seus efeitos.

A concentração mínima de fármaco que produz os efeitos desejados no paciente é denominada Concentração Mínima Efetiva (CME). Um segundo nível de concentração sérica refere-se à Concentração Mínima Tóxica (CMT), ou seja, aquela que produz efeitos indesejáveis e compromete a segurança do paciente.

A figura 1 mostra para um fármaco hipotético, a curva do nível da concentração sérica obtida após sua administração por via oral.

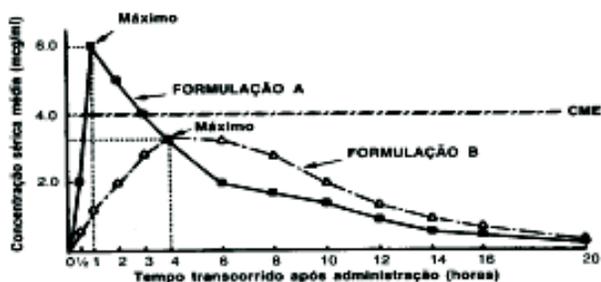
Figura 1. Curva do nível da concentração sérica obtida após a administração de um fármaco por via oral.



O ideal é que a concentração sérica do fármaco em um paciente que recebe doses corretas seja mantida entre a CME e CMT ("janela terapêutica" para o fármaco), durante o período que se deseja que o mesmo atue, de modo a garantir a segurança do paciente e a eficácia do tratamento.

A figura 2 mostra um caso de comparação de biodisponibilidade de duas formulações distintas para o mesmo fármaco em função do tempo. Nele constata-se que uma das formulações (B) não chega sequer a atingir a quantidade (concentração) mínima necessária para obtenção do efeito farmacológico.

Figura 2. Curva de concentração sérica-tempo, mostrando diferentes alturas máximas de concentração para quantidades iguais de fármaco em duas formulações distintas, depois da administração por via oral.



Quando se pensa em medicamentos que, embora contêmham o mesmo fármaco, na mesma concentração e forma farmacêutica, mas que são de fabricantes diferentes, para que possam ser substituídos um pelo outro sem comprometimento destes parâmetros de segurança e eficácia, é necessário determinar a bioequivalência entre cada um deles em relação a um medicamento de referência, para o qual tenham sido desenvolvidos os estudos que garantem estes mesmos parâmetros. Os medicamentos genéricos vieram atender exatamente a esta exigência.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Como foi visto, o medicamento similar foi legalizado pela Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, teve sua definição oficial dada pela Resolução nº 4/78 da CTM/CNS, tendo sido republicada na Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, dentre outras publicações. A mais recente está no Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001, com uma pequena alteração: o acréscimo do termo "equivalente", quando se refere a sua relação ao medicamento registrado no órgão federal.

A redação é a seguinte:

"Medicamento similar é aquele que contém a mesma ou as mesmas substâncias ativas, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca".

Com base nos subsídios técnicos apresentados pode-se fazer uma leitura crítica de tal definição, cabendo a seguinte pergunta: Como é possível garantir segurança e eficácia deste medicamento similar, com fórmula e técnica de fabricação própria, mantendo a mesma posologia do seu referência?

A definição do medicamento similar é paradoxal, quando ignora as prováveis variações de biodisponibilidade entre medicamentos que, apesar de apresentarem mesmo princípio ativo, na mesma concentração, mesma forma farmacêutica, via de administração e indicação terapêutica, podem diferir de formulação e processos produtivos e ainda assim exige que tenham a mesma posologia.

Esta definição, portanto, caracteriza bem o que foi dito por STORPIRTIS(1999), que, até a década de 70, era comum associar eficácia clínica do medicamento apenas à atividade intrínseca do fármaco, imune de interferências de sua formulação. Tanto é verdade, que o medicamento referência apontado nela para o similar destina-se apenas para dar referência dos parâmetros de similaridade que ela descreve (mesma substância ativa, mesma forma farmacêutica etc...) e não para com este serem realizados ensaios de bioequivalência, que possibilitariam sua utilização no mesmo esquema posológico, uma vez comprovado que se equivalem em biodisponibilidade, mesmo que difiram em formulações e processos produtivos, o que os caracterizaria como, o que hoje conhecemos, o medicamento genérico.

Desta forma, não faz diferença que o referência, apontado para o medicamento similar, nestas condições, seja ou não o medicamento inovador ou aquele que possua, como este, os estudos de segurança e eficácia comprovados, sendo possível o registro do similar do similar, numa seqüência sem fim, sem que sejam referendados à um único medicamento que represente o padrão de uma similaridade que contemple a eficácia clínica para cada fármaco.

Portanto, a resposta à pergunta colocada é: **não é pos-**

sível garantir a segurança e eficácia de um medicamento sob as condições descritas. Para que a posologia possa propiciar o alcance de seu objetivo, o de manter a concentração sérica média do fármaco dentro do que se chamou “janela terapêutica”, é necessário ser planejada baseando-a no conhecimento prévio de sua biodisponibilidade. Esta, por sua vez, deveria ser conhecida para cada similar proposto, o que os desobrigaria de que se apresentassem dentro do mesmo esquema posológico. Ou ainda, para medicamentos que se proponham como intercambiáveis, devem apresentar biodisponibilidades equivalentes entre si, sendo isto evidenciado em estudos de bioequivalência, o que os faria mudar para a categoria dos medicamentos Genéricos.

O texto normativo que contempla a definição legal do medicamento similar revela contradições que residem em elementos de ordem técnico-científica e, além disso, contraria o preceituado pela Lei n.º 6.360/76 que estabelece como um dos requisitos para a concessão do registro de medicamento ser o mesmo reconhecido como seguro e eficaz.

Assim, considerando que haja a possibilidade de constar no mercado medicamentos similares de diferentes origens de matérias-primas, ainda que do mesmo fármaco, com diferentes técnicas de fabricação e diferentes formulações, que compõem um conjunto de fatores que podem interferir na biodisponibilidade do mesmo, temos uma situação que permite a esta categoria de medicamentos o comprometimento de:

§ sua segurança, se a sua biodisponibilidade exceder CMT;

§ sua eficácia clínica, se a sua biodisponibilidade for inferior a CME.

Os medicamentos novos (inovadores), uma vez tenham sido aprovados nos quesitos segurança e eficácia, através de estudos não clínicos e clínicos, são lançados no mercado sob a proteção de uma lei de patentes que garante aos seus fabricantes a exclusividade de produção e comercialização por um período de 15 a 20 anos. No Brasil, esta lei é recente, de 1996, e o período de proteção patentária é de 20 anos⁴.

O problema começaria exatamente, quando da expiração da patente e o produto passe a ser produzido por outros fabricantes, com formulações e processos de produção diferentes. Contudo, dada a implantação desta Lei, no Brasil ser recente, ela não nos eximiu de um saldo deste problema que já é evidenciado nos medicamentos ditos Similares, que de longa data são permitidos sem exigências de ensaios dos parâmetros segurança e eficácia.

Sendo assim, para que um medicamento pudesse se submeter ao registro sanitário como Similar, valendo-se de uma molécula conhecida cuja proteção patentária já tenha sido expirada, prevalecendo-se dos critérios de similaridade hoje descritos legalmente sem que fossem comprometidas sua segurança e eficácia, ele teria que obedecer a relação de bioequivalência com o referencial, comprovadamente seguro e eficaz, o que já vimos que o identificaria com os genéricos.

O medicamento similar que se propõe no presente texto, na realidade seria uma “alternativa farmacêutica” que teria, para uma mesma substância ativa, características farmacotécnicas e posologia próprias, sendo esta última fundamentada em seu perfil farmacocinético, constante dos estudos de eficácia a serem apresentados quando do pleito do registro.

A reflexão bioética deste assunto contribui para evidenciar os “nós críticos” da questão, analisados sob a ótica dos interesses dos sujeitos sociais, que na relação produção-consumo, são os que mais precisam ser protegidos. Tal reflexão fornece algumas “ferramentas”, dentre as quais, foram relacionadas algumas que favorecem a reflexão requerida.

Do ponto de vista do sujeito social (usuário), as elegidas são: a vulnerabilidade, a autonomia e a justiça. Quanto à

posição do Estado neste caso, cabe ressaltar: a beneficência, a responsabilidade e também a justiça.

No que diz respeito ao sujeito social, sua vulnerabilidade é extrema no presente caso. O Estado, por meio dos instrumentos normativos tem o dever de rever e redefinir parâmetros regulatórios dos objetos e serviços de sua responsabilidade. A inconsistência técnica da definição legal de medicamento similar apontada é o escopo para esta ação, que deve pautar-se nos princípios de Justiça e Beneficência.

Conforme LIMA et al. (1994), com o aumento da complexidade das relações de produção-consumo na sociedade moderna, o consumidor vem perdendo a capacidade de avaliar a qualidade e eficácia dos produtos que consome, gerando a necessidade dele ser protegido pelo Estado, a quem compete arbitrar sobre os direitos dos diferentes atores desta relação complexa de trocas de bens e mercadorias, já que o Poder Público aparece nos Estados Modernos como juiz incontestável do direito. Ainda segundo LIMA et al. (1994), a regulação das relações de produção-consumo é de interesse geral da sociedade uma vez que contribui para a manutenção das mesmas, proporcionando credibilidade nas organizações produtivas, comerciais e públicas. Sem ela, as práticas abusivas contra o consumidor minariam a harmonia das relações de produção-consumo, fundamento do modo de produção vigente.

Tal entendimento foi validado pela Lei Federal que define o Código de Defesa do Consumidor, que em seu Art. 4º, item II-d³, entende o consumidor como o elo mais vulnerável da cadeia de produção-consumo e reconhece o Estado como responsável por protegê-lo. Esta proteção é uma questão de justiça, uma vez que a saúde foi tratada pela Constituição Federal Brasileira como direito do cidadão e dever do Estado.

A manutenção, há 24 anos, do dispositivo legal que conceitua medicamento similar, sem garantias de segurança e eficácia, revela a omissão do Estado em proteger a saúde do usuário, contrariando o princípio da beneficência, o qual prevê a eticidade de um ato quando ele beneficia ao mais frágil ou necessitado que, neste caso, é o usuário. Sendo o benefício público a razão última do Estado, quando este é ferido, flagra-se uma atitude sua de irresponsabilidade que tem dimensões de injustiça, por ter sido negligenciado o poder sobre a saúde pública que lhe foi outorgado.

Assim, à luz das discussões aqui apresentadas, recomenda-se que seja revisto o texto legal que define a categoria de medicamento similar no Brasil, para garantir a segurança e eficácia destes medicamentos, conforme determina a Lei n.º 6.360/76. É importante ressaltar aqui, que este trabalho não está condenando todos os similares existentes no mercado brasileiro. A situação colocada se refere à obrigatoriedade do Estado em garantir que, de fato, sejam seguros e eficazes. Eles até podem estar atendendo a estes parâmetros, mas sob o seu conceito dado no texto legal, não há esta garantia.

Cabe esclarecer, ainda, que a proposta de revisão do texto legal de medicamento similar visando a garantir, de fato, sua segurança e eficácia não objetiva promover a intercambiabilidade entre eles; isto é, a substituição de um pelo outro no mesmo esquema posológico. A intercambiabilidade só é aceita, quando não há diferenças significativas de biodisponibilidade, sendo esta uma prerrogativa do medicamento genérico.

Portanto, cabe dizer que não pode haver, para o mesmo fim terapêutico, uma categoria de medicamentos que induza a prática de substituição entre eles, senão aquela para a qual sejam preconizados estudos de bioequivalência com seus respectivos medicamentos de referência, os quais possuam estudos de segurança e eficácia.

Diante do exposto, a revisão da normativa, aqui, proposta, pretende servir como impulsora para que o Estado, por meio da Anvisa, em seus primeiros anos de existência, já possa incluir ao novo rumo do registro sanitário de medicamentos

que ela vem implementando com sucesso, do qual os gêneros são exemplo, a correção dos problemas aqui levantados para os medicamentos similares, resgatando seu compromisso ético em promover ações de caráter normativo, cujo cumprimento favoreça a justiça e a beneficência que lhe cabe no campo da saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN JR., L.V. **Farmacotécnica**. Forma Farmacêutica & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ed. São Paulo: Premier, 2000.
2. BRASIL Lei SVS/MS n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de setembro de 1976.
3. BRASIL Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 19 de setembro de 1990.
4. BRASIL Lei n.º 9.279, de 14 de maio de 1996. Regulamenta direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 15 de maio de 1996.
5. BRASIL Lei SVS/MS n.º 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n.º 6.360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.
6. BRASIL Decreto n.º 3.961, de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976.
7. COSTA, E. A. **Vigilância Sanitária Proteção e Defesa da Saúde**. São Paulo: Hucitec, 1999.
8. DALLARI, S.G. **Os Estados Brasileiros e o Direito à Saúde**, São Paulo: HUCITEC, 1995.
9. GARRAFA, V. **Dimensão da Ética em Saúde Pública**. São Paulo. Faculdade de Saúde Pública da USP/ Kellogg Foundation, 1995.
10. JONAS, H. **II Principio Responsabilità**, Torino: Einaudi, 1990, 291p.
11. KOTTOW, M.H. **Introducción a la Bioética**. Santiago, Chile. Editorial Universitaria, 1995.
12. LIMA, L. F. M., MELLO, A. L., MUSSOI, A.S., GOMES, C., PAZ, E.P., MOURA, M.L. **Vigilância Sanitária de Medicamentos e Correlatos**. Rio de Janeiro: Qualitymark. 1994.
13. STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica**. Fundamentos de Biodisponibilidade, Bioequivalência, Dissolução e Intercambialidade de Medicamentos Genéricos. Apostila Do curso Biofarmacotécnica. São Paulo: XI Congresso Paulista de Farmacêuticos e III Seminário Internacional de Farmacêuticos, 1999.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista PHARMACIA BRASILEIRA voltada exclusivamente à edição de artigos, resenhas, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica, publica trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidas à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a reprodução dos trabalhos em outras publicações ou sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

Preparação dos originais

Apresentação. Os trabalhos devem ser apresentados em duas vias e cópia das ilustrações. Obrigatoriamente, os textos deverão ser acompanhados do arquivo *printer*, em disquete (cópia fiel da impressa), no programa "Word for Windows"; apresentados em padrão A4 (30 linhas; margem superior 2cm; margem inferior 2,5cm; parágrafo justificado; não hifenizado).

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: *título*; *autor(es)* (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); *filiação científica* do(s) autor(es) (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do responsável); *texto* (introdução, material e método(s), resultado(s), discussão, conclusão); *agradecimentos*; *referências bibliográficas* (trabalhos citados no texto).

Referências bibliográficas. Devem ser dispostas, em ordem alfabética, pelo sobrenome do primeiro autor e numeradas consecutivamente; seguir a NBR 6023 (agosto 2000) da ABNT, como nos exemplos a seguir:

• Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3.ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.
FARMACOPÉIA brasileira, 4.ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte 1, 526p.

• Capítulos de livros

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Cteoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

• Dissertações e teses

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara, 2001.

• Artigos de periódicos

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Index Medicus*, *Current Contents*. Exemplos: LOPES, L.B.; OLIVEIRA, A.G. Lipossomas de longa circulação: estrutura e aplicações. *Infarma, CFF, Brasília*, v.12, n.7/8, p.66-70, 2000.

• Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validação de analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANNUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatch*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

Citação no texto. Utilizar sistema numérico. A cita-

ção de um autor no texto (quando necessária) deverá ser pelo sobrenome e o número da referência na entrelinha superior. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al.

Anexos e/ou Apêndices. Serão incluídos somente quando imprescindíveis à compreensão do texto.

Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas pelo título.

Figuras. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (apenas em computador); fotografias (apenas scaniadas diretamente no texto ou no formato JPEG). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10x17 cm. As figuras serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, na parte inferior de cada ilustração.

Unidades de medida e símbolos. Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses. Fórmulas e equações devem ser escritas em linha, por exemplo,

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, bem como a exatidão das referências bibliográficas, são de inteira responsabilidade dos autores. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores dos artigos traduzidos e ilustrações retiradas de outras publicações serão de responsabilidade do(s) autor(es). Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.