

Página de Identificação:

Autores:

Dayana Maria da Silva, Kássia Kelly dos Santos Andrada, Aíla Karla Mota Santana, Ítala Morgânia Farias da Nóbrega, Nayane Rabelo Trindade, Lúcia Roberta de Souza Filizola e Flávia Patrícia Morais de Medeiros.

Título do artigo:

Uso 'off label' de medicamentos em pediatria: avaliação da estabilidade microbiológica de solução oral (furosemida 10mg/mL) manipulada em um hospital filantrópico

Use 'off label' of pediatric medicines: evaluation of the microbiological stability of oral solution (furosemide 10 mg/mL) manipulated in a philanthropic hospital

Título resumido:

Estabilidade de furosemida manipulada em hospital

Resumo

No Brasil, tal como em outros países, crianças hospitalizadas recebem medicamentos que não foram estudados nessa população, nem desenvolvidos em formulações apropriadas à idade. Essa realidade condiciona o uso *off label* de medicamentos e o emprego de preparações extemporâneas. Formulações líquidas orais de furosemida não são comercializadas no Brasil e, por isso, formulações extemporâneas para serem administrados a pacientes pediátricos são manipuladas. O objetivo desse trabalho foi avaliar o controle microbiológico da preparação pediátrica (solução oral de furosemida 10mg/mL) manipulada na farmacotécnica de um hospital filantrópico. Cinco lotes de solução oral de furosemida foram selecionados. O método utilizado foi a contagem em placas (*Pour Plate*) para bactérias e fungos citado na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010. As amostras foram analisadas após a manipulação (frascos fechados) e após o tempo de administração e exposição ao ambiente das enfermarias hospitalares (desafio de conservante “in use”). Das cinco amostras sem exposição, apenas duas, apresentaram resultados dentro das especificações para contagem de bactérias e fungos. Já os resultados das amostras após administração, todos se apresentaram reprovados, não atendendo aos critérios farmacopéicos. Assim sendo, é de suma importância, o desenvolvimento de estudos que visem avaliar a qualidade microbiológica de formulações farmacêuticas líquidas, multidoses e manipuladas em hospital, considerando que há necessidade de avaliação do sistema conservante presente na formulação, como também do ambiente onde o produto estará sendo administrado. Também é relevante correlacionar outras causas possíveis da contaminação com o treinamento de pessoal para a manipulação, ambiente e infraestrutura, além da equipe responsável pela administração e acondicionamento nas enfermarias.

Estabilidade de furosemida manipulada em hospital

Palavras-chave: furosemida, pediatria, farmacotécnica, estabilidade de medicamentos

Abstract

In Brazil, as in other countries, hospitalized children receive medications that have not been studied in this population, or developed in age-appropriate formulations. This reality affects the off-label use of drugs and the use of extemporaneous preparations. Oral liquid formulations of furosemide are marketed in Brazil and therefore extemporaneous formulations to be administered to pediatric patients are handled. The aim of this study was to evaluate the microbiological control of pediatric preparation (furosemide oral solution 10mg / mL) manipulated in pharmaceutical technology of a philanthropic hospital. Five batches of the oral solution of furosemide were selected. The method used was the plate count (Pour Plate) for bacteria and fungi quoted in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition, 2010. The samples were analyzed after handling (closed vials) and after the administration time and exposure to the environment of the hospital wards (challenge of preservatives "in use"). Of the five samples without exposure, only two showed results within specifications for counting bacteria and fungi. Already the results of the samples after administration, they all had failed, not meeting pharmacopoeia criteria. Therefore, it is of paramount importance, the development of studies aimed at evaluating the microbiological quality of liquid pharmaceutical formulations, multidose and manipulated in hospital, considering that there is need for evaluation of this preservative system in the formulation, as well as the environment where the product will be It is administered. It is also relevant to correlate other possible causes of contamination with staff training for handling, environment and infrastructure, and staff (responsible staff) for the management and packaging in the wards.

Keywords: furosemide, pediatrics, pharmaceutical technology, drug stability

Introdução:

A prescrição de um medicamento será considerada racional sempre que: o tratamento farmacológico seja de fato indicado, o medicamento prescrito seja eficaz para tratar o quadro clínico do paciente, o medicamento seja utilizado na dose e por período apropriado, seja a alternativa farmacoterapêutica mais segura e de menor custo¹.

Portanto, é considerado um tema relevante para a saúde pública, especialmente, no âmbito do uso racional e da segurança dos usuários de medicamentos, o uso *off label* de medicamentos sendo motivo de discussões no Brasil e no mundo².

A prescrição de medicamentos “*off label*”, ainda sem tradução oficial no português, é a identificação dos medicamentos que são prescritos para pacientes, mas não tem esta informação no produto registrado³.

Uso “*off-label*” é definido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA como: “uso em situações divergentes da bula de um medicamento registrado na ANVISA. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária, peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração⁴.”

A expressão “label” pode ser traduzida como “rótulo”. Em termos farmacêuticos, por “bula”. No caso específico, quando o Food and Drug Administration - FDA aprova a prescrição de um medicamento, ele referencia a comercialização de um label, ou seja, de uma determinada bula. Ali se demonstra todo o processo de desenvolvimento do fármaco, as pesquisas realizadas, as reações adversas, como ele deve ser administrado, em que dose e frequência, quem pode recebê-lo, etc. Todo medicamento prescrito fora destes padrões é considerada “*off-label*”, ou seja, “fora da bula”, “fora do rótulo”⁵.

Esse tipo de uso está mais presente em algumas situações clínicas, como em oncologia, e em populações específicas, tais como crianças, idosos, gestantes e nefropatas, dada a

dificuldade ou mesmo a impossibilidade de realizar ensaios clínicos com esses grupos. Em pediatria, é estimado que o uso “*off-label*” seja maior que 90%, enquanto em adultos esse uso varie entre 7,5% e 40% das prescrições. Segundo consta na literatura brasileira, as classes terapêuticas mais frequentemente prescritas como “*off-label*” para crianças foram os diuréticos, antimicrobianos e anti-helmínticos².

Um diurético de efeito rápido e curta duração bastante prescrito “*off-label*”, na pediatria, trata-se da furosemida (ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-((furanilmetil)amino)benzóico) que é um derivado do ácido antranílico comumente utilizado em adultos por ser considerado um potente diurético. Geralmente, suas indicações são descritas para tratamento de edemas associados à insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão e insuficiência renal⁶.

No Brasil, alguns estudos evidenciam a relevância do problema, particularmente no contexto hospitalar, onde o uso de medicamentos não licenciados ou não padronizados para crianças é uma realidade⁷.

A farmacotécnica hospitalar disponibiliza medicamentos e soluções que o mercado não oferece ou que têm alto custo, em diferentes concentrações, quantidades e volumes. Assim o uso de preparações magistrais, são estratégias que têm sido empregadas para lidar com essas limitações⁸.

A utilização de formas farmacêuticas líquidas por via oral apresenta vantagens em relação às formas farmacêuticas sólidas, pela facilidade de administração, principalmente para crianças e idosos, além da absorção ser mais rápida, pois o fármaco apresenta-se dissolvido no meio dispersante sendo facilmente disponibilizado para a absorção. No entanto, as soluções podem apresentar inconvenientes como, menor estabilidade dos componentes da formulação por estarem mais susceptíveis a hidrólise, influenciando

diretamente na estabilidade de prateleira, por ser um meio propício para a proliferação de micro-organismos e apresentarem sabor desagradável⁹.

A qualidade microbiológica constitui um dos parâmetros essenciais para a segurança, eficácia e aceitabilidade dos produtos farmacêuticos, constituindo fatores fundamentais para recuperação e prevenção da saúde. Os limites microbiológicos, enquanto padrão de qualidade, tanto do produto acabado como seus insumos e seus adjuvantes é modificado, não apenas, pela presença de micro-organismos introduzidos durante a fabricação, estocagem e uso, mas também depende da interação dos mesmos com a formulação, pois poderão causar perda da estabilidade do produto com a degradação dos conservantes, adjuvantes e do princípio ativo¹⁰.

A farmacotécnica hospitalar realiza as manipulações das formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas para indicações e posologias não usuais ou ainda, a partir dos insumos farmacêuticos disponíveis, porém não há um acompanhamento da estabilidade microbiológica destas preparações.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o controle de qualidade microbiológico, priorizando a contagem de colônias de micro-organismos mesofílicos, na preparação da solução oral de furosemida 10 mg/mL, pela farmacotécnica de um hospital filantrópico, utilizada na pediatria.

Por fim, destaca-se que há necessidade de uma avaliação crítica que contemple a garantia da qualidade no processo de manipulação e administração de produtos não-estéreis manipulados na farmacotécnica hospitalar.

Material e Métodos:

- Formulação

A solução oral (furosemida 10 mg/mL) apresentava a seguinte composição qualitativa: furosemida, açúcar, propilparabeno, metilparabeno como conservantes e água destilada como veículo, foi manipulada pela farmacotécnica do hospital filantrópico, sendo administrada na enfermaria pediátrica.

Nesse estudo, foram utilizados os seguintes lotes (2305, 2605, 0706, 2006 e 2906).

Um frasco fechado de cada lote era recebido para análise microbiológica logo após manipulação e um outro seguia para ser administrado pela equipe de enfermagem aos pacientes pediátricos. Quando, este último, havia sido consumido 2/3 do seu volume inicial, era recolhido para a análise microbiológica.

Cada lote foi analisado em dois tempos totalizando 10 análises.

- Meios de culturas e reagentes

Para realizar a contagem microbiológica foram utilizados: polissorbato de sódio 80 (TWEEN) (Vetec-lote: DCBB0985), caldo caseína de soja (TSB) (KASVI-lote: 092215205), ágar caseína de soja (TSA) (HIMEDIA[®] – lote: 0000181536), ágar Sabouraud-Dextrose (KASVI-lote: 101114202).

-Neutralização do conservante para a análise microbiológica

A primeira etapa do estudo para o método de contagem microbiana foi inativação dos conservantes (metilparabeno e propilparabeno) presentes na formulação da solução oral de furosemida 10 mg/mL. Após avaliar a formulação do medicamento, foi escolhida a

Estabilidade de furosemida manipulada em hospital

neutralização química utilizando o neutralizante polissorbato de sódio (TWEEN[®]) 0,4% (p/v), conforme recomenda a Farmacopéia Brasileira, 5^o edição, vol. II (2010).

-Esterilidade dos meios de culturas

Os meios, líquido e sólido, de caseína de soja e ágar Sabouraud-dextrose foram utilizados para avaliar o crescimento de microrganismos, bactérias e fungos. Esses meios foram todos autoclavados, onde já continha o neutralizante para os conservantes da amostra da solução de furosemida.

-Preparação da amostra

Após neutralizar os conservantes (metilparabeno e propilparabeno) na solução de furosemida e esterilizado o TSB, foram transferidos 10 mL desta solução para 90mL de caldo TSB (diluição 10^{-1}). Foram efetuadas diluições decimais seriadas de 10^{-2} até 10^{-4} . De cada tubo com as diluições, foram pipetados 1mL em placas de Petri estéreis e adicionado o ágar Caseína de soja, incubadas por 03 a 05 dias $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$, para contagem de bactérias aeróbias. Já para fungos e leveduras, foi utilizada a mesma metodologia citada, com exceção do meio o qual foi utilizado ágar Sabouraud-dextrose, incubados a $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ durante 07 dias.

Estes ensaios foram todos realizados em triplicata e analisados a partir do momento de manipulação – frasco fechado (tempo inicial), e depois de administrado durante o tratamento na enfermaria da pediatria.

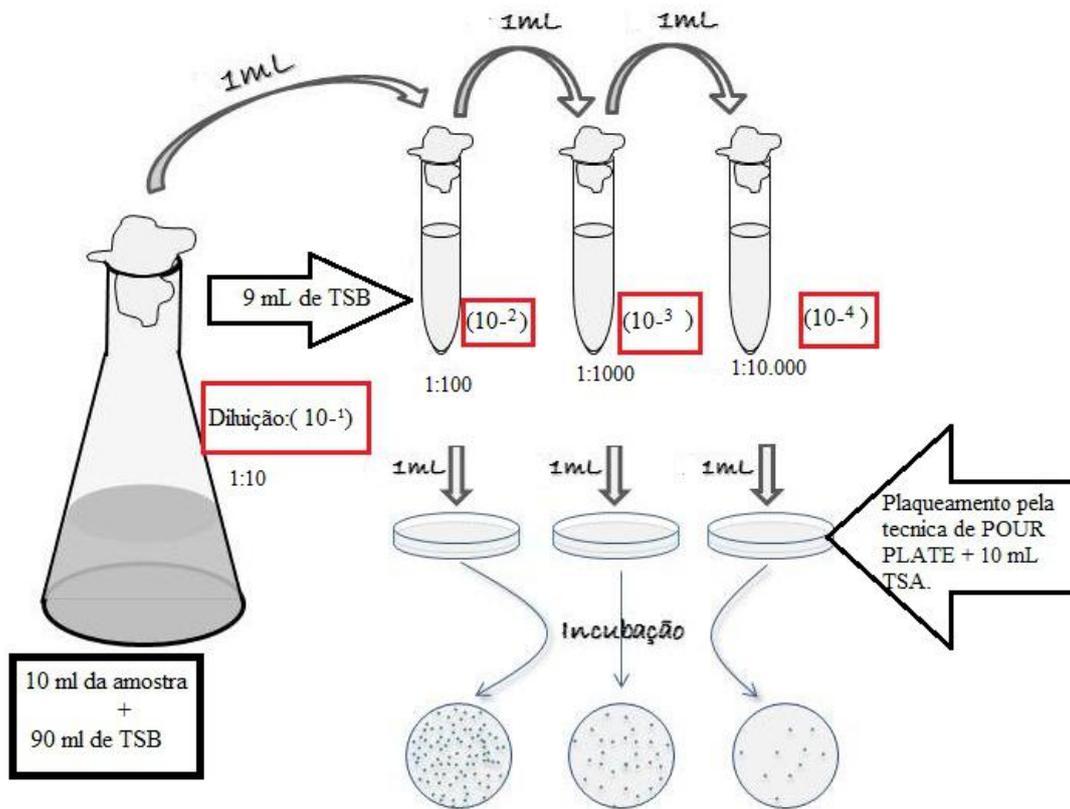


Figura 1: Esquema de diluição da metodologia utilizada para contagem de bactérias e fungos. (Fonte: O próprio autor)

Resultados e discussão:

Os resultados obtidos foram os seguintes: os lotes 2605, 0706 tiveram suas amostras a partir dos frascos fechados satisfatórias, ou seja, atenderam aos critérios estabelecidos para contagem total de bactérias aeróbias ($<10^2$ UFC/mL) e contagem total de fungos e leveduras ($<10^1$ UFC/mL). No entanto, os lotes 2305, 2006 e 2906 foram reprovados.

Os resultados obtidos a partir das amostras pós-administração, apresentam-se fora das especificações tanto na contagem de bactérias (tabela 01) como na contagem de fungos e leveduras (tabela 02).

Tabela 1: Contagem total de bactérias aeróbias presentes nas amostras do xarope analisados.

Lotes	Amostras fechadas UFC/g ou mL	Amostras após administração UFC/g ou mL	Especificação UFC/g ou mL
2305	$3,0 \times 10^4$	$3,0 \times 10^5$	Menor que 10^2
2605	Menor que 10	$3,3 \times 10^4$	
0706	Menor que 10	$9,0 \times 10^5$	
2006	$3,6 \times 10^3$	$3,9 \times 10^3$	
2906	$4,8 \times 10^3$	$5,0 \times 10^3$	

Tabela 2: Contagem total de fungos e leveduras presentes nas amostras estudadas.

Lotes	Amostras fechadas UFC/g ou mL	Amostras após administração UFC/g ou mL	Especificação UFC/g ou mL
2305	$2,8 \times 10^4$	$1,6 \times 10^5$	Menor que 10^1
2605	Menor que 10	$1,8 \times 10^5$	
0706	Menor que 10	$9,1 \times 10^3$	
2006	$1,6 \times 10^3$	$2,2 \times 10^3$	
2906	$2,4 \times 10^3$	$5,0 \times 10^3$	

O controle de qualidade microbiológico de produtos não estéreis, nos quais admitem uma carga limitada de micro-organismos, visa comprovar a ausência de micro-organismos patogênicos e determinar o número de micro-organismos viáveis. Visto que a elevada quantidade destes podem comprometer a estabilidade do produto, alterar as

características físico-químicas e assim inativar os princípios ativos e excipientes da formulação, podendo ocorrer desvio da eficácia terapêutica. Além disso, a administração de medicamentos ou produtos contaminados pode agravar ou causar doença em pacientes que muitas vezes já estão debilitados, mesmo os potencialmente patogênicos¹¹.

As formas farmacêuticas líquidas, particularmente as aquosas, são susceptíveis à degradação físico-química e microbiológica, comprometendo a sua estabilidade. As soluções podem apresentar algumas desvantagens como, menor estabilidade dos componentes da formulação por estar mais susceptíveis a hidrólise, influenciando diretamente na estabilidade de prateleira, por ser um meio propício para a proliferação de micro-organismos e apresentarem sabor desagradável⁹.

Fatores essenciais para que se atinjam níveis adequados de qualidade microbiana no produto final envolvem as fontes diretas de contaminação, acarretadas por água, matérias-primas (principalmente de origem natural), material de acondicionamento e ambiente de produção. Ainda existem fontes indiretas decorrentes de procedimentos de limpeza (água contaminada), de instalações inadequadas, pessoal não paramentado, equipamentos com limpeza inadequada, particularmente nos pontos críticos e sem procedimentos validados¹².

Sendo assim, essas podem ser fontes potenciais de contaminação importantes que facilitaram o crescimento microbiano na manipulação da solução oral de furosemida 10 mg/mL.

Conclusão:

O presente estudo aponta, que as 05 amostras de solução oral de furosemida 10 mg/mL analisadas finalizaram sua administração com contaminação microbiana, o que indica a necessidade de avaliação e controle no processo de manipulação atual e, propor modificações que deverão ser, desde revisão de formulação (tipo e percentual de conservantes na formulação) até condições de infraestrutura, qualidade de insumos e treinamento de pessoal, visando garantir a qualidade microbiológica para o produto manipulado na farmacotécnica hospitalar.

Agradecimento:

A instituição de ensino pela oportunidade e fomento a esta pesquisa, e ao Hospital Filantrópico por ter cedido o espaço para realização da pesquisa, além do apoio recebido dos profissionais farmacêuticos do Departamento de Assistência Farmacêutica e da equipe de Enfermagem que colaborou na administração do medicamento.

Referências Bibliográficas:

1. Meiners MAG, Mendes BG. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? Rev. Ass. Med. Bras. São Paulo 2001. 47 (4): 806-928
2. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Uso *off label*: erro ou necessidade? Rev. Saúde Públ. São Paulo 2012. 42 (2): 398-409.
3. Gazarian, M, Kelly, M, McPhee, JR, Graudins, LV, Ward, RL, Campbell, TJ. *Off label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness.* Health Care. MJA. 2006; 185 (10): 544 – 548.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia Regulatório ANVISA; 2009.
5. Dresser R, Frader J. *Off-Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight.* J Law Med Ethics, Boston, 2009. 37 (3): 476-486.
6. Lima EQ, Albuquerque MM, Rodrigues OG, Alencar JRB, Medeiros FPM, Rolim Neto PJ. Technological development of 40mg furosemide tablets: equivalence and bioavailability study in dogs. Pesq. Vet. Bras. Brasil. 2007; 27(11): 462 - 466.
7. P.Q. Costa, J.E.S. Lima, H.L.L. Coelho. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. Braz. J. Pharm. Sci. 2009.

8. Araújo ALPA, Paiva IP, Ribeiro PD, Pereira ES, Ricci EJ. Cápsulas gelatinosas duras de fármacos órfãos prescritos na pediatria: Furosemida e Cloridrato de propranolol. *Rev. Bras. Farm.* Rio de Janeiro. 2012. 93(2): 232-241.
9. Gonçalves DS, Lazaretti CA, Tescarollo IL. Produção de formulações líquidas contendo cloreto de potássio associado a diferentes corretivos de aroma e sabor. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Curso de Farmácia Universidade São Francisco Bragança Paulista. USF 2014.
10. Ramos SVV. Validação da Metodologia analítica aplicada ao controle da qualidade microbiológica de formas farmacêuticas líquidas e determinação da eficácia dos conservantes. [Tese]. Recife: Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco. 2010.
11. Baumer, JD, Retzlaff, FA, Krug, S, Zétola, M, Bazzo, GC. Avaliação da estabilidade físico-Química e microbiológica de formulações extemporâneas líquidas de captopril para uso Pediátrico. *Rev. Farmácia & Ciência, Brasil.* 2011. (2):10-22.
12. Lucena, KL. Qualidade microbiológica de formulações farmacêuticas de uma farmácia magistral no município de João Pessoa-PB. [Trabalho de Conclusão de Curso] João Pessoa: Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, UFPB 2014.

Diretrizes para Autores da revista Infarma-Ciências Farmacêuticas

Os manuscritos deverão ser submetidos no formato eletrônico da revista.

Cada manuscrito (em arquivo único) deve ser acompanhado de **carta de submissão**, cujo texto deverá ser inserido no espaço "**Comentários para o Editor**", ou como documento suplementar.

Nos comentários para o editor os **autores devem sugerir** o nome de **3 avaliadores**, acompanhado do email para contato de cada um. Contudo, Infarma reserva o direito de utilizar os avaliadores sugeridos, ou não.

Os metadados devem ser completamente preenchidos, **inclusive com o endereço completo da instituição de origem de cada autor**.

Preparação de artigo original. Os manuscritos devem ser digitados no editor de texto MS Word versão 6.0 ou superior (ou Editor equivalente), em uma coluna, usando fonte Times New Roman 12, no formato A4 (210x297mm), mantendo margens laterais de 3 cm e espaço duplo em todo o texto. Todas as páginas devem ser numeradas

O manuscrito deve ser organizado de acordo com a seguinte ordem: página de identificação, resumo, palavras-chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, agradecimentos, referências, figuras, legendas de figuras e tabelas.

Página de identificação:

a) Os autores do documento devem se assegurar que excluam do texto os nomes dos autores e sua afiliação.

b) Em documentos do Microsoft Office, a identificação do autor deve ser removida das propriedades do documento (no menu Arquivo > Propriedades), iniciando em Arquivo, no menu principal, e clicando na sequência: Arquivo > Salvar como... > Ferramentas (ou Opções no Mac) > Opções de segurança... > Remover informações pessoais do arquivo ao salvar > OK > Salvar

c) Título do artigo: deve ser conciso, informativo e completo, evitando palavras supérfluas. Os autores devem apresentar versão para o inglês, quando o idioma do texto for português ou espanhol e para o português, quando redigido em inglês ou espanhol.

Resumo e Abstract: Os artigos deverão vir acompanhados do resumo em português e do abstract em inglês. Devem apresentar os objetivos do estudo, abordagens metodológicas, resultados e as conclusões e conter no máximo 250 palavras.

Palavras-chave e Keywords: Deve ser apresentada uma lista de 3 a 6 termos indexadores em português e inglês, utilizando Tesouro Medline, ou descritores da área da Saúde DeCS Bireme <<http://decs.bvs.br>>.

Introdução: Deve determinar o propósito do estudo e oferecer uma breve revisão da literatura, justificando a realização do estudo e destacando os avanços alcançados através da pesquisa.

Material e Métodos:

Todos os materiais e métodos devem ser descritos. Para a metodologia mais conhecida ou farmacopeica, a descrição deve ser concisa e incluir a referência adequada.

Material biológico:

Deve conter, quando apropriado, as informações taxonômicas: família, sinonímia científica e autor. Uma breve descrição da espécie, se necessária, o material estudado, procedência, dados ecológicos e nome da pessoa que fez a identificação. Para material vegetal, devem ser fornecidos dados do exemplar (exsicata) e do herbário ou coleção onde está depositado. Caso seja cultivado, os dados agronômicos devem ser fornecidos.

Quando o material biológico (inclusive mel e própolis) for adquirido no mercado, deve ser providenciada a comprovação de identidade adequada e quando procedente, o perfil químico. Devem ser fornecidos os dados do produto (procedencia, lote, etc) e, quando possível, o certificado de análise.

Para extratos brutos deve ser apresentado um perfil cromatográfico ou ser padronizado por um marcador ou um perfil farmacognóstico.

Ensaio *ex-vivo*: Devem ser providenciados os dados de linhagens celulares utilizadas. As condições de cultivo e incubação, bem como as características dos meios de cultura utilizados.

Animais:

Devem ser informados: raça, idade, peso, origem, aprovação pelo comitê de ética, etc.

Reagentes:

Os reagentes devem ser identificados. O nome genérico deve estar em minúsculas (por exemplo, anfotericina, digoxina). Os fármacos novos ou não comumente utilizados devem ser identificados por seu nome químico (IUPAC). As doses utilizadas devem ser citadas em unidades de massa por quilograma (ex. mg/kg) e as concentrações em molaridade. Para misturas complexas (por exemplo, extratos brutos), devem ser utilizados mg/mL, µg/mL, ng/mL, etc.

As vias de administração devem ser citadas por extenso pela primeira vez, com a abreviação em parênteses. Para citações subsequentes devem ser utilizadas as

Estabilidade de furosemida manipulada em hospital

abreviações: intra-arterial (i.a.), intracerebroventricular (i.c.v.), intragástrica (i.g.), intramuscular (i.m.), intraperitoneal (i.p.), intravenosa (i.v.), *per os* (p.o.), subcutânea (s.c.) ou transdérmica (t.d.).

Caracterização de um composto:

Devem ser seguidos os exemplos abaixo:

MP: 101-103 °C.

$[\alpha]_D^{25} +35,4$ (c 1.00, CHCl₃).

R_f : 0,4 (CHCl₃-MeOH, 5:1).

IR (KBr): 3254, 3110, 1710, 1680, 1535, 1460, 970 cm⁻¹.

UV/Vis λ_{\max} (MeOH) nm (log ϵ): 234 (3,80), 280 (4,52), 324 (3,45).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,90 (3H, s, Me), 2,79 (3H, s, COMe), 7,20 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-7)

¹³C RMN (100 MHz DMSO-d₆): 8,9 (CH₃), 30,3 (CH₂), 51,9 (CH), 169,6 (C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290,2 [M + H⁺] (100), 265,9 (90).

HRMS-FAB: m/z [M + H⁺] calc para C₂₁H₃₈N₄O₈S: 475,529; encontrado: 475,256.

Anal. Calc para C₃₂H₅₀BrP: C, 70,44; H, 9,24. Encontrado C, 70,32; H = 9,43.

RMN de ¹H: para sinais bem resolvidos, fornecer as constantes de acoplamento. Depois de cada deslocamento químico (δ), indicar, entre parêntesis o número de hidrogênios, a multiplicidade, as constantes de acoplamento. .

RMN de ¹³C: Os dados devem apresentar precisão de 0,01 ppm.

Dados cristalográficos: Se uma representação de estrutura cristalina for incluída (por exemplo, ORTEP), deve ser acompanhada pelos seguintes dados: fórmula, dados do cristal, método de coleta dos dados, métodos de refinamento da estrutura, tamanho e ângulos das ligações.

Estatística:

O detalhamento do tratamento estatístico é importante, bem como o programa utilizado. As variações dos dados devem ser expressas em termos de erro padrão e média de desvio padrão. O número de experimentos e réplicas devem ser informados. Se for utilizado mais de um tratamento estatístico isso deve ser claramente especificado.

Resultados: Devem ser apresentados seguindo uma sequência lógica, sendo mencionados somente os dados mais relevantes e a estatística. As tabelas e figuras devem ser identificadas com números arábicos. As figuras devem ser preparadas levando em conta uma largura máxima de 8,2 cm, nos formatos JPEG, JPG, TIFF ou BMP. As tabelas devem ser preparadas como texto, não como imagem, com linhas horizontais e espaçamento 1,5 cm. Uma legenda auto explicativa deve ser incluída tanto para tabelas quanto para figuras.

Para desenhar estruturas químicas, recomendamos os software abaixo: MarvinSketch (para Windows e outros sistemas.): <http://www.chemaxon.com/product/msketch.html>

EasyChem for MacOS - http://sourceforge.net/project/showfiles.php?group_id=90102

Os Resultados e Discussão podem ser reunidos (RESULTADOS E DISCUSSÃO)

Discussão: Deve explorar o máximo possível os resultados obtidos, relacionando-os com os dados já registrados na literatura. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas. Agradecimentos: Devem se restringir ao necessário. O suporte financeiro deve ser incluído nesse item.

Conclusão: deve conter preferencialmente no máximo 150 palavras mostrando como os resultados encontrados contribuem para o conhecimento.

Agradecimentos: Devem ser mencionadas as fontes de financiamento e/ou indivíduos que contribuíram substancialmente para o estudo.

Referências bibliográficas: Devem ser citadas apenas aquelas essenciais ao conteúdo do artigo. Devem ser alocadas em ordem de citação, de acordo com o estilo Vancouver (numérico, entre parênteses).

Nas publicações com até **dez autores**, citam-se **todos**; acima desse número, cita-se o primeiro seguido da expressão et alii (abreviada et al.). O D.O.I., quando disponível, deve ser inserido.

Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. Consultar a lista de periódicos indexados no Index Medicus publicada no seguinte endereço eletrônico:<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>.

• Artigos de periódicos: Docherty JR. Subtypes of functional α_1 and α_2 adrenoceptors. Eur J Pharmacol . 1998. 361(1):1-15. doi:10.3409/fb61_1-2.79

Martins MBG, Martins AR, Cavalheiro AJ, Telascrêa M. Caracterização biométrica e química da folha de *Mentha pulegium x spicata* (Lamiaceae). Rev Ciênc Farm., Araraquara, 2004. 25(1):17-23.

Araujo N, Kohn A, Katz N. Activity of the artemether in experimental Schistosomiasis mansoni. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991. 86(Suppl 2):185-188.

Yue WJ, You JQ, Mei JY. Effects of artemether on *Schistosoma japonicum* adult worms andova. *Acta Pharmacol Sin.* 1984. 5 (2 Pt 1):60-63.

- Artigo sem volume e número: Combes A. Etude d'excipients utilisés dans l'industrie pharmaceutique. *STP Pharma* 1989:766-790.

- Artigo sem autor: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *Br Med J Clin Res.* 1981 Sep5;283(6292):628.

Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence. *Pediatrics.* 2005 Feb;115(2 Suppl):519-617. DOI:10.1542/peds.2004-1441.

- Instituição como autor: Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-686.

- Instituição como autor e editor: Brasil. Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 3ª ed. Brasília (DF); 1999.

Ministerio de Salud de Nicaragua. Política nacional de salud 1997-2002: descentralización y autonomía. Managua: Ministerio de Salud; 2002. p.42-9.

- Trabalho apresentado em congresso (deverão ser incluídos somente se o artigo não estiver disponível): Alencar LCE, Seidl EMF. Levantamento bibliográfico de estudos sobre doadoras de leite humano produzidos no Brasil. In: 2. Congresso Internacional de Bancos de Leite Humano. 2005. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kay SV, editors. *Indoor air and human Health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium.* 1984 Oct 29-31; Knoxville, TN. Chelsea, MI: Lewis, 1985:69-78.

- Livros: Goodman LS. *The pharmacological basis of therapeutics.* 2nd. ed. New York: Macmillan. 1955.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 11th. ed. Chicago: McGraw-Hill. 2006.

- Capítulos de livros: Laurenti R. A medida das doenças. In: Forattini OP. *Ecologia, epidemiologia e sociedade.* São Paulo: Artes Médicas. 1992. p.369-98.

Fisberg RM, Marchioni D, Slater B. Avaliação da dieta em grupos populacionais [online]. In: *Usos e aplicações das Dietary Reference Intakes – DRIs ILSI/SBAN;* 2001. Disponível em: <http://www.sban.com.br/educ/pesq/LIVRO-DRI-ILSI.pdf>.

- Editores, Compiladores: Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug induced headache.* New York: Spring-Verlag. 1988.

- Livro em CD-ROM: Martindale: the complete drug reference [CD-ROM]. Englewood, CO: Micromedex. 1999. Based on: Parfitt K, editor.

Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press;1999. International Healthcare Series.

- Dissertação e Tese (somente deverão ser incluídos se o artigo não estiver disponível): Moraes EP. Envelhecimento no meio rural: condições de vida, saúde e apoio dos idosos mais velhos de Encruzilhada do Sul, RS. [Tese]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo. 2007.

Chorilli M. Desenvolvimento e caracterização de lipossomas contendo cafeína veiculados em géis hidrofílicos: estudos de estabilidade e liberação in vitro [Dissertação]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP. 2004.

- Documentos legais, Leis publicadas: BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 27, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - SNGPC estabelece a implantação do módulo para drogarias e farmácias e dá outras providências. Diário Oficial da União, nº 63, 2 de abril de 2007. Seção 1. p. 62-4.

São Paulo (Estado). Decreto no 42.822, de 20 de janeiro de 1998. Lex: coletânea de legislação e jurisprudência, São Paulo, 1998; 62(3): 217-220.

Prefeitura Municipal de São Paulo. Lei Municipal no. 12.623, de 6 de maio de 1998. Proíbe a comercialização de água mineral com teor de flúor acima de 0,8 mg/l no município e dá outras providências. Diário Oficial do Município. 13 maio 1998.

Projetos de lei: Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sect. (1995). Código de regulamentações federais Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Patente: Harred JF, Knight AR, McIntyre JS, inventors. Dow Chemical Company, assignee. Exoxidation process. US patent 3,654,317. 1972 Apr 4.

- Software: Hintze JL. NCSS: statistical system for Windows. Version 2001. Kaysville, UT: Number Cruncher Statistical Systems; 2002. Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

EPI Info: a data base and statistics program for public health professionals Version 3.2.2. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2005. [cited 2006 May 30]. Available from: <http://www.cdc.gov/epiinfo/biblio.htm> • website Health on the net foundation.

Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. [cited 1998 June 30]. Available from: <http://www.hon.ch/Conduct.html>. Hoffman DL. St John's Wort. 1995; [4 screens]. [cited 1998 July 16]. Available from: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedica/stjohns.htm>.

Preparação de Artigo de Revisão e notas técnicas: Essas contribuições seguem estilo livre segundo os criterios dos autores, *exceto quanto à formatação das referências e citações*.

O artigo de revisão deve conter uma revisão crítica de assunto atual e relevante com base em artigos publicados e em resultados do autor. Deve apresentar resumo na língua em que estiver redigido e um Abstract quando redigido em português ou espanhol.

A nota técnica deve conter a aplicação de uma técnica a uma análise específica ou conter análise objetiva sobre uma política pública ou programa de governo, propondo alternativas para a superação de eventuais gargalos, problemas técnicos, etc.

Preparação de Comunicação: As comunicações referem-se a contribuições mais simples em estrutura e de interesse mais limitado. Ocasionalmente podem divulgar resultados negativos, observações não usuais, etc. Deve ser redigida de acordo com as instruções dadas para Artigo Original, mas sem subdivisão em capítulos

Recebe a mesma revisão e não é publicada mais rapidamente que um artigo original. As referências devem ser citadas no final do texto, usando o mesmo formato utilizado para Artigo Original. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentadas. O autor deve informar que o manuscrito é uma Comunicação de modo a ser avaliado adequadamente durante o processo de revisão.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS. Citações bibliográficas no texto: Devem ser numeradas na ordem de citação utilizando o formato (número).

Ilustrações Figuras: Fotografias, gráficos, mapas ou ilustrações devem ser apresentadas em folhas separadas, no final do manuscrito, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos seguindo a ordem em que aparecem no texto. As legendas correspondentes deverão ser claras e concisas. Os locais aproximados das figuras deverão ser indicados no texto. Para figuras e fotografias deverão ser encaminhadas cópias digitalizadas em formato jpg ou tif, com resolução mínima de 300dpi. Deverão estar em arquivos separados e não inseridas no texto.

Tabelas: Devem complementar e não duplicar as informações do texto. Devem ser auto-explicativas. Elas devem ser numeradas em algarismos arábicos. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela.

Ética: Os pesquisadores que utilizarem em seus trabalhos experimentos com seres humanos, material biológico humano ou animais, devem observar as normas vigentes editadas pelos órgãos oficiais. **Os trabalhos que envolvem experimentos que necessitam de avaliação do Comitê de Ética deverão ser acompanhados de cópia do parecer favorável.**

Os manuscritos que não estiverem redigidos de acordo com as Instruções aos autores não serão analisados.

Outras considerações

O autor para correspondência é responsável pela originalidade do manuscrito, pela anuência de todos os co-autores e por responder por qualquer dúvida que possa surgir durante a avaliação.

O manuscrito será avaliado por ao menos 3 avaliadores independentes, que emitirão sua opinião. Contudo os editores reservam o direito de tomar a decisão final e proceder qualquer modificação necessária para ajustar o manuscrito ao estilo de Infarma - Ciências Farmacêuticas.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. Os autores leram e seguiram estritamente as Diretrizes para autores de Infarma - Ciências Farmacêuticas
2. A contribuição é original e inédita, não foi publicada ou não está sendo avaliada para publicação por outra revista
3. O arquivo da submissão está em formato .doc, .docx ou .RTF.
4. URLs para as referências foram informadas quando possível.
5. O texto está em espaço duplo; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL)
6. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na página Sobre a Revista.
7. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a avaliação pelos pares cega](#) foram seguidas.
8. Na carta ao Editor foram incluídos 3 nomes com os respectivos emails de contato, como sugestão de avaliadores com expertise para analisar o manuscrito.
9. Se pertinente, em material e método foi informado o número do protocolo de aprovação por comitê de ética
10. Os metadados estão completamente preenchidos, com o endereço completo da instituição de origem de cada autor
11. Na lista de referências bibliográficas foi incluído o D.O.I. para aquelas publicações para as quais esse item esteja disponível

Declaração de Direito Autoral

Autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos:

- a. Autores mantém os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob a [Licença Creative Commons Attribution](#) que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista.

- a. Autores têm autorização para assumir contratos adicionais separadamente, para distribuição não-exclusiva da versão do trabalho publicada nesta revista (ex.: publicar em repositório institucional ou como capítulo de livro), com reconhecimento de autoria e publicação inicial nesta revista.

- a. Autores têm permissão e são estimulados a publicar e distribuir seu trabalho online (ex.: em repositórios institucionais ou na sua página pessoal) a qualquer ponto antes ou durante o processo editorial, já que isso pode gerar alterações produtivas, bem como aumentar o impacto e a citação do trabalho publicado (Veja [O Efeito do Acesso Livre](#)).

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesse periódico serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

Conselho Federal de Farmácia - CFF

SHIS QI 15 Lote "L" - Lago Sul - Brasília - DF

CEP: 71635-615 - Fone: (61)3878-8751

Infarma-Ciências Farmacêuticas

ISSN - 0104-0219 e-ISSN - 2318-9312