

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CAMILA GOMES CARPES

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS
SÓLIDAS DE USO VETERINÁRIO CONTENDO CEFALEXINA

PORTO ALEGRE

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS
SÓLIDAS DE USO VETERINÁRIO CONTENDO CEFALEXINA

Dissertação apresentada por Camila
Gomes Carpes para obtenção do GRAU
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Martin Steppe

PORTO ALEGRE

2021

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e aprovada em 29 de outubro de 2021, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Aline Lima Hermes Müller
Universidade Federal de Santa Maria

Profa. Dra. Cassia Virgínia Garcia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Renata Vidor Contri
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Carpes, Camila Gomes
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS
SÓLIDAS DE USO VETERINÁRIO CONTENDO CEFALEXINA /
Camila Gomes Carpes. -- 2021.
75 f.
Orientador: Martin Steppe.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre,
BR-RS, 2021.

1. medicamentos veterinários. 2. controle de
qualidade. 3. cefalexina. 4. cromatografia líquida de
alta eficiência. I. Steppe, Martin, orient. II.
Título.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico (LCQFar), da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigado por me permitir errar, aprender, crescer e concluir essa etapa muito importante na minha vida.

Ao Prof. Dr. Martin Steppe pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Obrigada pela oportunidade de adquirir conhecimentos. Tenho certeza que não chegaria neste ponto sem o seu apoio. Você foi e está sendo muito mais que orientador: para mim será sempre mestre que cuida dos seus discípulos.

Aos professores do LCQFar, pelo auxílio na solução de dúvidas e incentivo no decorrer deste trabalho.

Aos funcionários do laboratório que sempre me auxiliaram em tudo que precisei, em especial a Mariana, sempre muito prestativa e disposta a ajudar.

Aos colegas do laboratório, obrigada pelo acolhimento, convívio, auxílio, conhecimentos compartilhados. Em especial, às colegas Joanna e Vanessa pelas inúmeras explicações e auxílio na solução de dúvidas.

Aos professores do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade e transferência de conhecimento.

A todos os colegas que, mesmo sendo de outros laboratórios, estiveram presentes nestes anos, discutindo e compartilhando conhecimentos, assim como participando de ações de extensão.

À UFRGS pela oportunidade de Pós-Graduação: um sonho realizado de me tornar mestre em uma universidade de excelente qualidade.

À minha família, que com certeza sem o apoio deles não teria base para chegar até aqui: minha mãe Carmen, pelo exemplo, apoio, que sempre incentivou o estudo. E à minha filha Isadora por compreender o meu isolamento em inúmeros momentos de estudo.

A todos que, mesmo não citados, contribuíram de alguma forma para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

A análise de fármacos é fundamental tanto na medicina humana quanto na veterinária. Neste contexto, o controle de qualidade deve acompanhar todo o processo desde aquisição de uma matéria-prima até a transformação em produto acabado, visto que seu objetivo é a garantia de medicamentos seguros e eficazes para o consumidor final seja ele humano ou animal. Considerando o aumento expressivo em prescrições veterinárias contendo fármacos antimicrobianos, o presente trabalho realizou a busca de informações acerca da qualificação das preparações veterinárias atualmente disponíveis no mercado nacional, buscando, através da legislação, os parâmetros de qualidade aplicados aos produtos farmacêuticos de uso veterinário. Foi avaliada a qualidade de preparações farmacêuticas sólidas, utilizando a cefalexina, como representante da classe de antimicrobianos adquiridas no mercado farmacêutico veterinário nacional. As seis marcas diferentes de cefalexina comprimidos e drágeas analisadas neste estudo foram aprovadas em relação a identificação, peso médio, determinação de resistência mecânica em comprimidos, teste de desintegração e teor. Os resultados da determinação do teor tiveram uma variação entre 94,9% e 103%, estando dentro dos limites indicados para preparações de uso humano, conforme preconiza a USP 44 e Farmacopeia Brasileira 6^o edição. Ainda assim, é importante ressaltar a necessidade de melhoria na legislação que rege o controle de qualidade de medicamentos de uso veterinário, uma vez que as normativas são pouco específicas, com ausência de parâmetros, especificações e procedimentos de liberação bem definidos, que assegurem quais ensaios necessários e relevantes devem ser executados. Esse estudo é uma perspectiva que pode trazer subsídios para mais investigações de outras classes farmacológicas, considerando o grande número de formulações disponíveis no mercado brasileiro de medicamentos veterinários.

Palavras-chave: medicamentos veterinários; controle de qualidade; cefalexina; cromatografia líquida de alta eficiência.

ABSTRACT

Drug analysis is fundamental in both human and veterinary medicine. In this context, quality control must accompany the entire process, from the acquisition of a raw material to the transformation into a finished product, given that its objective is to guarantee safe and effective medicines for the final consumer, whether human or animal. Considering the significant increase in veterinary prescriptions containing antimicrobial drugs, this study sought information about the qualification of pharmaceutical preparations currently available in the national market, reviewing, through legislation, the quality parameters applied to pharmaceutical products for veterinary use. In parallel, the quality of solid pharmaceutical preparations was evaluated, using cephalexin, as a representative of the class of antimicrobials in the national veterinary pharmaceutical market. The six different brands of cephalexin tablets and pills analyzed in this study were approved in terms of characterization, average weight and content. The results of the determination of the content had a variation between 94.9% and 103%, are within the indicated limits for preparations for human use, as recommended by USP 44 and Brazilian Pharmacopoeia 6th edition. Still, it is important to emphasize the need for improvement in the legislation that governs the quality control of veterinary medicines, since the regulations are not very specific, with a lack of well-defined parameters, specifications and release procedures, which ensure which tests necessary and relevant are carried out. This study is a perspective that can provide support for further investigations of other pharmacological classes, considering the large number of formulations available in the Brazilian veterinary medicine market.

Keywords: veterinary drugs; quality control; cephalexin; high performance liquid chromatography.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Estrutura química da cefalexina..... 27
- Figura 2:** Cromatogramas obtidos através da análise por CLAE das soluções de cefalexina SQR e cefalexina comprimidos, marcas de A a F preparados em fase móvel, na concentração de 0,4 µg/mL. Condições cromatográficas: coluna Shimadzu C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm); fase móvel H₂O:ACN:MeOH:triethylamina (170:20:10:3) (v/v)); fluxo de 1,5 mL/min; detecção UV a 254 nm..... 49
- Figura 3:** Espectros de absorção na região do UV (200 – 400nm), obtidos pelo sistema de CLAE, das soluções SQR de cefalexina e das amostras dos comprimidos. 51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características físico-químicas da cefalexina	27
Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	31
Tabela 3: Parâmetros e testes descritos na IN MAPA nº 26.....	40
Tabela 4: Trabalhos publicados abordando a detecção de cefalexina	43
Tabela 5: Condições cromatográficas utilizadas no método por CLAE para determinação de cefalexina	49
Tabela 6: Apresentação e dosagem dos medicamentos avaliados	52
Tabela 7: Valores dos pesos unitários, peso médio, média, desvio padrão, desvio padrão relativo, limites de variação e forma farmacêutica de diferentes marcas de comprimidos avaliadas neste estudo.....	53
Tabela 8: Resultados obtidos, média, desvio padrão e desvio padrão relativo, de diferentes marcas de comprimidos avaliadas no teste de dureza	55
Tabela 9: Valores obtidos na pesagem inicial antes do teste e final após teste de friabilidade e percentual de perda das diferentes marcas de comprimidos avaliadas nesse estudo	56
Tabela 10: Resultados obtidos no teste de desintegração, tempo de desintegração das diferentes marcas de comprimidos avaliadas nesse estudo.	58
Tabela 11: Resultados das áreas, desvio padrão e desvio padrão relativo, do padrão e amostras A-F obtidos por CLAE para determinação do teor de comprimidos de cefalexina de uso veterinário	60

LISTA DE ABREVIATURAS

BPF	Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
CEF	Cefalexina
CLAE	Cromatografia Líquida de alta eficiência
COMAC	Comissão Animais de Companhia
CQ	Controle de Qualidade
DAD	Detector de Arranjo de Diodos
FB	Farmacopeia Brasileira
IN	Instrução Normativa
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
SQR	Substância Química de Referência
UV	Ultravioleta
DP	Desvio Padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS	23
2.1	OBJETIVO GERAL	23
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3	REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1	ASPECTOS GERAIS	25
3.2	ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	25
3.3	CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	26
3.4	USO DE CEFALEXINA NO TRATAMENTO DE ANIMAIS	27
3.5	CONTROLE DE QUALIDADE	29
3.6	REVISÃO DOS PARÂMETROS DE QUALIDADE APLICADOS AO USO VETERINÁRIO	29
3.7	MÉTODOS ANALÍTICOS	41
4	PARTE EXPERIMENTAL	47
4.1	IDENTIFICAÇÃO DA CEFALEXINA	47
4.2	MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.2.1	Materiais	47
4.2.1.1	SQR de Cefalexina	47
4.2.2	Solventes e reagentes	47
4.2.3	Equipamentos	48
4.2.4	Métodos	48
4.2.5	Resultados e Discussão	49
4.3	DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO	51
4.3.1	Materiais e Métodos	52
4.3.1.1	Materiais	52
4.3.1.1.1	Equipamentos:	52
4.3.1.1.2	Formas Farmacêuticas	52
4.3.1.2	Métodos	52
4.3.2	Resultados e Discussão	53
4.4	DETERMINAÇÃO DE RESISTÊNCIA MÊCANICA EM COMPRIMIDOS	54

4.4.1	Teste de dureza	54
4.4.1.1	Materiais e métodos.....	54
4.4.1.1.1	Materiais.....	54
4.4.1.1.2	Métodos.....	55
4.4.1.2	Resultados e discussões	55
4.4.2	Teste de friabilidade.....	56
4.4.2.1	Materiais e Métodos.....	56
4.4.2.1.1	Materiais.....	56
4.4.2.1.2	Métodos.....	56
4.4.2.2	Resultados e discussões	56
4.5	TESTE DE DESINTEGRAÇÃO.....	57
4.5.1	Materiais e Métodos	57
4.5.1.1	Materiais	57
4.5.1.2	Métodos.....	57
4.5.2	Resultados e discussões.....	57
4.6	AVALIAÇÃO DO TEOR.....	59
4.6.1	Materiais e Métodos	59
4.6.2	Resultados e Discussão	60
5	COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE SEIS FORMULAÇÕES SÓLIDAS CONTENDO CEFALEXINA DISPONÍVEIS NO MERCADO DE USO VETERINÁRIO	61
6	DISCUSSÃO GERAL	63
7	CONCLUSÕES.....	67
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da última década, o mercado de saúde animal apresentou um crescimento acima de 9% ao ano. Em que pese as dificuldades ocasionadas pela pandemia, o faturamento do setor deve crescer acima dos 12% no ano de 2021. Dentre os segmentos, os animais de companhia, mais especificamente cães e gatos, tiveram uma representatividade de 22% em um faturamento de R\$ 7,586 bilhões movimentados em 2020 (SINDAN, 2020).

Conforme a Comissão Animais de Companhia (COMAC), uma das comissões do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal (SINDAN), apenas quinze empresas representam 85% do mercado de saúde para cães e gatos. Com a pandemia do coronavírus, a COMAC aponta um aumento de 30% na aquisição dos animais de companhia. Pessoas que moram sozinhas ou casais sem filhos adquiriram mais cães e gatos, respectivamente. Os animais de companhia se tornam membros da família, uma tendência que irá continuar a crescer. Esse vínculo mostra um aumento no cuidado e na procura por atendimento veterinário, a pesquisa mostra um aumento em média de 45% de atendimentos clínicos durante a pandemia (COMAC, 2021).

As cinco doenças mais comuns entre cães são: gastroenterite (41%), alergia (28%), doenças do carrapato (27%), infecção viral (24%) e doenças de pele (23%). Para os gatos, quatro patologias são destaques: a doença renal (36%), doenças de pele (26%), Vírus da Leucemia Felina (22%) e doenças respiratórias (20%). Esses dados corroboram a necessidade, cada vez maior, do uso de terapia medicamentosa em animais domésticos (COMAC, 2021).

Nos últimos anos, o Brasil elevou expressivamente seu faturamento no mercado veterinário através de medicamentos antimicrobianos, antiparasitários, entre outros (MIGUEL; ORLANDO; SIMIONATO, 2013; RATH; MARTÍNEZ-MEJIA; SCHRÖDER, 2015). A Comissão de Informações de Mercado aponta que os antimicrobianos ocupam o terceiro lugar na representatividade por classe terapêutica, sendo que esta classificação permanece a mesma desde o ano de 2015, com uma variação entre 14 a 17%. No ano de 2020, apresentou valor próximo de 14% (SINDAN, 2020).

Os antibióticos de origem natural e seus derivados semissintéticos compreendem a maioria dos antibióticos em uso clínico, e podem ser

classificados em β -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos e peptídicos cíclicos (BRUNTON, 2012). Penicilinas, cefalosporinas (ambos antibióticos β -lactâmicos), junto com as tetraciclinas, são os principais antibióticos usados na veterinária (ESCHER et al., 2011; GUARDABASSI et al., 2008; MIGUEL; ORLANDO; SIMIONATO, 2013).

No Brasil, entre as cefalosporinas de primeira geração, a cefalexina (CEF) aparece como destaque devido à sua absorção intestinal e administração via oral, além de ser bem tolerada pelos animais tratados com esse fármaco, apresentando raros efeitos colaterais gastrointestinais. Seu uso merece destaque na medicina dermatológica veterinária como primeira escolha no tratamento das infecções de pele, em especial da piodermatite, infecções de tecidos moles e infecções urinárias, mais especificamente para tratamento de cães e gatos (BARROS; STASI, 2012; MENESES et al., 2018).

Devido à grande utilização de medicamentos na medicina veterinária e humana, torna-se imprescindível a análise das formulações farmacêuticas, avaliação da biodisponibilidade, perfil farmacocinético e eficiência (MIGUEL; ORLANDO; SIMIONATO, 2013).

No Brasil, a fiscalização de medicamentos veterinários é de responsabilidade do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (BRASIL, 1969). Observa-se na literatura um cenário com falta de conformidades dos produtos veterinários, tanto em âmbito nacional como internacional, somado ao fato que muitos destes desvios não são notificados (RATH; MARTÍNEZ-MEJIA; SCHRÖDER, 2015). O uso de medicamentos no tratamento veterinário também deve garantir que o paciente receba a concentração do princípio ativo corretamente, pois tanto seu excesso como quantidade insuficiente podem comprometer o resultado para a finalidade a que foi destinado: seja para fins terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico (MIGUEL; ORLANDO; SIMIONATO, 2013).

A carência quanto à avaliação da conformidade destes medicamentos, bem como o aumento expressivo em prescrições veterinárias contendo fármacos antimicrobianos leva à busca de informações acerca da qualificação das preparações farmacêuticas atualmente disponíveis no mercado nacional.

Assim, o presente trabalho visa revisar (através da legislação) os parâmetros de qualidade aplicados aos produtos farmacêuticos de uso

veterinário e avaliar a qualidade de preparações farmacêuticas sólidas, utilizando a CEF como representante da classe de antimicrobianos no mercado farmacêutico veterinário nacional.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade de diferentes preparações farmacêuticas sólidas destinadas ao uso veterinário contendo CEF de acordo com as normativas oficiais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar os parâmetros de qualidade aplicados aos medicamentos de uso veterinário através da legislação vigente;
- Avaliar peso médio, identificação, determinação de resistência mecânica em comprimidos, teste de desintegração e determinação de teor de seis diferentes preparações sólidas contendo CEF destinadas ao uso veterinário;
- Comparar os resultados de seis formulações sólidas contendo CEF disponíveis no mercado de uso veterinário.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ASPECTOS GERAIS

Na farmacologia veterinária, assim como na humana, fármacos serão sempre capazes de modificar reações bioquímicas, funcionais da célula e tecidos. Um fármaco pode provocar resposta benéfica, à medida em que altera uma função, restabelecendo os níveis de normalidade para a finalidade ao qual foi destinado. No entanto, caso não apresente a resposta terapêutica adequada em consequência de variáveis tais como: não conformidade de qualidade, uso incorreto, entre outros, eles podem determinar respostas prejudiciais ao usuário (BARROS; STASI, 2012).

No tratamento antimicrobiano, prevalecem as diferenças bioquímicas que existem entre os microrganismos e os seus pacientes. Alguns fármacos indicados para humanos são eficazes no tratamento das infecções em animais, pois são seletivamente tóxicos; ou seja, eles têm capacidade de lesar ou matar os microrganismos invasores sem prejudicar as células do hospedeiro. Na maioria das situações, a toxicidade seletiva é relativa em vez de absoluta, exigindo que a concentração do fármaco seja cuidadosamente controlada para atingir o microrganismo enquanto ainda está sendo tolerada pelo hospedeiro, e também para que evite a resistência antimicrobiana se usado em baixa concentração ou inadequadamente (BRUNTON, 2012; PRADOS et al., 2014).

Por esta razão, todo medicamento necessita que suas características de eficácia, segurança e qualidade sejam efetivamente determinadas.

Os antibióticos β -lactâmicos são amplamente prescritos para muitas doenças bacterianas na medicina humana e veterinária. As classes mais importantes de antibióticos β -lactâmicos são as penicilinas e cefalosporinas, que possuem o anel β -lactâmico como parte comum de sua estrutura molecular (MASON; KIETZMANN, 1999).

3.2 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

A CEF, classificada como cefalosporina de primeira geração, é um antimicrobiano bactericida, que atua na inibição da síntese da parede celular bacteriana de peptidoglicano (BRUNTON, 2012).

Cefalosporinas de primeira geração apresentam boa atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas, abrangendo grande parte dos cocos gram-positivos (com exceção dos enterococos e *Staphylococcus aureus* resistente à *meticilina* e *Staphylococcus epidermidis*). A maior parte dos estafilococos produtores de β -lactamase, *Escherichia coli* e os seguintes gêneros são suscetíveis: *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *Actinomyces*, *Haemophilus*, *Erysipelothrix*, *Clostridium* e *Salmonella*. Já *Pseudomonas* sp. e muitos *Proteus* sp. são resistentes (MASON; KIETZMANN, 1999).

Na medicina veterinária praticada no Brasil, as cefalosporinas de primeira geração mais utilizadas são, com maior frequência, a CEF e, com menor frequência, cefadroxila. Cefalotina e cefazolina, cujas absorções são apenas por aplicação parenteral, são menos utilizadas em medicina veterinária, pois são necessárias quatro aplicações diárias, dolorosas e trabalhosas. Neste grupo, há interesse em veterinária principalmente na CEF e na cefadroxila, as cefalosporinas que apresentam absorção intestinal e podem ser administradas por via oral, com excelente absorção intestinal após administração oral, baixas ligações com as proteínas plasmáticas e que são eliminadas por via renal, através de filtração glomerular e secreção tubular. Aproximadamente 90% do fármaco administrado por via oral é recuperado na urina em oito horas, o que demonstra a excelente absorção intestinal. CEF apresenta meia-vida sérica de 54 minutos. Os níveis máximos após administração são alcançados em 90 minutos (BARROS; STASI, 2012).

A CEF apresenta boa tolerância, não ocorrendo efeitos colaterais gastrointestinais, tais como vômitos ou diarreia. São raras as manifestações evidenciando a observação de não ocorrência de problemas nos animais tratados com esse fármaco. As doses em medicina veterinária para cães e gatos são de 25 mg/kg de CEF a cada seis horas (BARROS; STASI, 2012)

3.3 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

A CEF é um fármaco que possui nome químico conforme a IUPAC (6R,7R)-7-[(2R)-2-amino-2-fenilacetamido]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]-oct-2-eno-2-ácido carboxílico. Na Tabela 1 estão apresentadas algumas características físico-químicas deste fármaco.

Tabela 1: Características físico-químicas da cefalexina.

Fórmula	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
Massa molecular	347.39 g/mol
Solubilidade	Pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol e praticamente insolúvel em etanol e dimetilformamida.
pKa	5,2 e 7,3

Fonte: Gennaro (1987).

A CEF apresenta-se como pó cristalino branco ou quase branco (FB 6, 2019). A sua estrutura química é a seguinte:

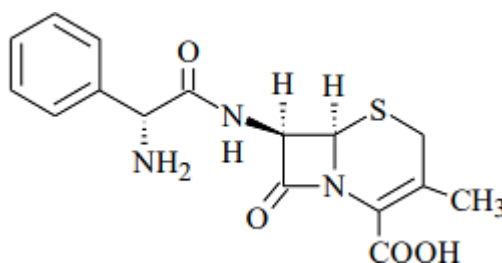


Figura 1: Estrutura química da cefalexina

3.4 USO DE CEFLEXINA NO TRATAMENTO DE ANIMAIS

A CEF é um antibiótico frequentemente usado na prática veterinária. Diversos estudos apontam a CEF como eficaz no tratamento de alguns problemas diagnosticados em animais de estimação, cães e gatos, principalmente nos casos de infecções de pele, do trato urinário e respiratório e em casos de otite (BARROS; STASI, 2012).

Devido à sua atividade bactericida contra patógenos comuns e reduzida toxicidade, a CEF é prescrita para o tratamento de várias infecções de pele e tecidos moles em cães de todas as idades, quando cocos Gram-positivos são os agentes causadores (PRADOS et al., 2014). Na dermatologia veterinária, a CEF vem sendo utilizada há muitos tempo como a primeira escolha no tratamento da piodermite, uma das infecções bacterianas mais frequentes em cães (MENESES et al., 2018).

A CEF é utilizada também no tratamento de infecções urinárias, em menor proporção que para as outras patologias citadas anteriormente. Um estudo realizado no banco de dados no *William R. Pritchard Veterinary Medical Teaching Hospital*, entre janeiro de 2010 e setembro de 2013, com amostras de urina de cães que foram identificadas a partir de um banco de dados eletrônico, demonstrou que isolados bacterianos comuns como *Escherichia coli* (52,5%), *Staphylococcus spp.* (13,6%), apresentaram sensibilidade à CEF em 66% dos casos (WONG; EPSTEIN; WESTROPP, 2015).

A Sociedade Internacional de Doenças Infecciosas de Animais de Companhia, formada por um Grupo de Trabalho composto por microbiologistas clínicos, farmacêuticos e internistas, se reuniram com intuito de trocar experiências, examinar dados científicos, revisar ensaios clínicos e desenvolver estas diretrizes para ajudar os veterinários a proporem escolhas de tratamento antimicrobiano no manejo de doenças respiratórias bacterianas em cães e gatos. Sabe-se que a doença do trato respiratório pode estar associada a infecções bacterianas primárias ou secundárias em cães e gatos, e é uma razão comum para o uso adequado, inadequado, impróprio ou excessivo de antimicrobianos. O estudo evidenciou que, apesar de estar entre as opções de tratamento antimicrobiano para infecções do trato respiratório em cães e gatos, a CEF pode ser usada igualmente na infecção do trato superior causadas por *Pasteurella spp.*, alguns *Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.*, e muitas bactérias anaeróbicas. Todavia, apresentou ineficácia contra *B. bronchiseptica*, *Mycoplasma spp.* e *C. felis* em gatos e *Enterococcus spp.* Vale destacar que o estudo reforça que as cefalosporinas geralmente não são recomendadas para o tratamento de infecções anaeróbicas devido à sua atividade imprevisível e à falta de evidências de sua eficácia, deixando de ser o tratamento de primeira escolha (LAPPIN et al., 2017).

A CEF aparece como uma boa alternativa para o tratamento da otite por *Staphylococcus pseudintermedius*. Em um estudo com isolados de cães com otite externa, as amostras foram coletadas através de cotonetes (*swabs*) de ambas as orelhas de 52 cães com otite. As colônias foram submetidas à avaliação bioquímica para identificação de estafilococos. Quarenta e quatro cepas de *Staphylococcus pseudintermedius* foram isoladas de *swabs* de 31 cães (31/52, 59,6%). 75% das cepas foram sensíveis à CEF, e 93,2% à amoxicilina

mais ácido clavulânico. Menos de 23% das cepas foram sensíveis à penicilina. Para os antimicrobianos não beta-lactâmicos, 63,6% das cepas mostraram resistência ao sulfametoxazol-trimetoprima, 61,4% à tetraciclina e 38,64% à enrofloxacin. A taxa de resistência aos aminoglicosídeos foi de 27,3% para gentamicina. A CEF ficou em segundo lugar no quesito sensibilidade, podendo ser a primeira escolha para evitar a resistência bacteriana, por se tratar de um medicamento de espectro inferior à amoxicilina mais ácido clavulânico (SCHERER et al., 2018).

3.5 CONTROLE DE QUALIDADE

A Resolução - RDC Nº 301, de 21 de agosto de 2019, determina as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF). Ela dispõe de todas as operações incluídas no preparo de determinado medicamento, desde a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade (CQ), liberação, armazenamento, expedição de produtos acabados e outros controles que possam ser necessários. No artigo 13 desta Resolução, consta que

O Controle de Qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (BRASIL, 2019).

O CQ é fundamental para as indústrias de medicamentos humanos e veterinários, e como tal deve acompanhar todo o processo: desde a aquisição de matéria-prima, até a transformação em produto acabado. Portanto, seu objetivo é garantir medicamentos seguros e eficazes para o consumidor final – seja ele humano ou animal.

3.6 REVISÃO DOS PARÂMETROS DE QUALIDADE APLICADOS AO USO VETERINÁRIO

No que se refere à legislação de produtos veterinários no MAPA, foram encontrados os seguintes documentos: 01 decreto-lei, 02 leis, 03 decretos, 39

instruções normativas, 10 portarias, 03 atos e 05 notas técnicas, conforme demonstra a tabela 2. Além disso, também foram identificados 43 memorandos circulares, ofícios e ofícios circulares, e também um Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica Fármacos em Produtos para Alimentação Animal e Medicamentos Veterinários, publicado em 2011.

Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

DECRETO-LEI E LEI

Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969 - Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências.

Lei nº 12.689, de 19 de julho de 2012 - Altera o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, para estabelecer o medicamento genérico de uso veterinário.

Lei nº 14.187, de 15 de julho de 2021 - Dispõe sobre a autorização para que estruturas industriais destinadas à fabricação de vacinas de uso veterinário sejam utilizadas na produção de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e vacinas contra a covid-19 no Brasil

DECRETOS

Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004 - Aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências.

Decreto nº 8.448, de 06 de maio de 2015 - Altera o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, aprovado pelo Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004.

Decreto nº 8.840, de 24 de agosto de 2016 - Altera o Anexo ao Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem.

**INSTRUÇÕES
NORMATIVAS
(IN)**

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 229, de 07 de dezembro de 1998 - Autoriza o uso de um selo de garantia nos frascos ampolas de vacina contra a febre aftosa liberadas para a comercialização pelo Ministério da Agricultura e do Abastecimento.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 37, de 08 de julho de 1999 - Estabelece os produtos dispensados de registro.

Continuação Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 23, de 18 de março de 2002 - Aprova o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Contra o Botulismo.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 69, de 13 de dezembro de 2002 - Determina o uso de um selo de garantia (holográfico) em todos os frascos de vacinas contra a raiva dos herbívoros das partidas aprovadas e liberadas para comercialização pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 31, de 20 de maio de 2003 - Aprova o Regulamento Técnico para produção, controle e emprego de vacinas autógenas.

Instrução Normativa MAPA nº 9, de 27 de junho de 2003 - Proíbe a fabricação, a manipulação, o fracionamento, a comercialização, a importação e o uso dos princípios ativos cloranfenicol e nitrofuranos e os produtos que contenham estes princípios ativos, para uso veterinário e suscetível de emprego na alimentação de todos os animais e insetos.

Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 - Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e Glossário.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 15, de 19 de fevereiro de 2004 - Aprova o Regulamento Técnico para produção e controle de qualidade da vacina contra a brucelose e antígenos para diagnóstico da brucelose.

Instrução Normativa SARC/MAPA nº 13, de 30 de novembro de 2004 - Aprova o Regulamento Técnico sobre aditivos para produtos destinados à alimentação animal, segundo as boas práticas de fabricação, contendo os procedimentos sobre avaliação da segurança de uso, registro e comercialização.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 15, de 9 de maio de 2005 - Aprova o Regulamento Técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, constante do Anexo, que poderá ser utilizado como referência pelas empresas, para fins de registro desses produtos no Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários.

Continuação Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Instrução Normativa MAPA nº 11, de 08 de junho de 2005 - Estabelece o Regulamento, roteiro e tabela sobre manipulação de produtos veterinários.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 26, de 16 de setembro de 2005 - Aprova o Regulamento Técnico para elaboração de partida-piloto de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica.

Instrução Normativa MAPA nº 4, de 07 de fevereiro de 2006 - Aprova as diretrizes anexas, para realização de inspeção de estabelecimentos fabricantes de produtos de uso veterinário no Exterior.

Instrução Normativa MAPA nº 7, de 10 de março de 2006 - Aprova o Regulamento Técnico para a produção, o controle e o uso de vacinas e diluentes para uso na avicultura.

Instrução Normativa Interministerial MAPA/MS nº 31 de 09 de julho de 2007 - Aprova o Regulamento Técnico para pesquisa, desenvolvimento, produção, avaliação, registro e renovação de licenças, comercialização e uso de vacina contra a leishmaniose visceral canina.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 4, de 19 de fevereiro de 2008 - Aprova as normas técnicas para a fiscalização da produção, controle, comercialização, modo de utilização de produtos de uso veterinário destinados a diagnosticar doenças dos animais.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 25, de 20 de agosto de 2008 - Aprova o Regulamento Técnico para fabricação de partida-piloto de produto biológico de uso veterinário.

Instrução Normativa MAPA nº 26, de 9 de julho de 2009 - Aprova o Regulamento Técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário.

Instrução Normativa MAPA nº 29, de 14 de setembro de 2010 - Estabelece os procedimentos para a importação de produtos destinados à alimentação animal e a uso veterinário, visando garantir a segurança e a rastreabilidade na sua comercialização no Brasil, bem como os modelos de formulários de requerimentos constantes dos

Continuação Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Anexos I, II, III e IV.

Instrução Normativa MAPA nº 41, de 30 de agosto de 2011 - Altera os arts. 14 e 15 do Anexo I da Instrução Normativa nº 26, de 09 de julho de 2009, que passam a vigorar com nova redação.

Instrução Normativa MAPA nº 55, de 1º de dezembro de 2011 - Proíbe a importação, a produção, a comercialização e o uso de substâncias naturais ou artificiais, com atividades anabolizantes hormonais, para fins de crescimento e ganho de peso em bovinos de abate.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 48, de 28 de dezembro de 2011 - Proíbe em todo o território nacional o uso em bovinos de corte criados em regime de confinamentos e semi-confinamentos, de produtos antiparasitários que contenham em sua formulação princípios ativos da classe das avermectinas, cujo período de carência ou de retirada descrito na rotulagem seja maior do que vinte e oito dias.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 5, de 28 de março de 2012 - Estabelece o Regulamento Técnico de biossegurança para manipulação do Vírus da Febre Aftosa – VFA.

Instrução Normativa MAPA nº 41, de 4 de dezembro de 2014 – Altera a redação da Instrução Normativa nº 11, de 8 de junho de 2005.

Instrução Normativa MAPA nº 34, de 21 de outubro de 2015 – Institui, no âmbito do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, o Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários – SIPEAGRO.

Instrução Normativa nº 44, de 15 de dezembro de 2015 – Altera os Anexos I, II e III da Instrução Normativa nº 13, de 30 de novembro de 2004.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 23, de 22 de dezembro de 2016 - Estabelece os critérios e procedimentos necessários para as alterações de registro de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica e biológica.

Continuação Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Instrução Normativa MAPA nº 10, de 3 de março de 2017 – Fica estabelecido o Regulamento Técnico do Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal - PNCEBT

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 28, de 21 de julho de 2017 - Aprova o Regulamento Técnico sobre produção e controle de qualidade de Tuberculina PPD - *Purified Protein Derivative*.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 35, de 11 de setembro de 2017 - Estabelece os procedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas a controle especial, quando destinadas ao uso veterinário, relacionadas no Anexo I desta Instrução Normativa, e dos produtos de uso veterinário que as contenham.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 39, de 27 de novembro de 2017 – Aprova o funcionamento do Sistema de Vigilância Agropecuária Internacional, suas regras e os procedimentos técnicos, administrativos e operacionais de controle e fiscalização executados nas operações de comércio e trânsito internacional de produtos de interesse agropecuário.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 11, de 18 de janeiro de 2018 – Regulamento técnico para produção, Controle da Qualidade, Comercialização e Emprego de Vacinas contra a febre aftosa.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 1, de 23 de janeiro de 2018 – Altera os Anexos I e III da Instrução Normativa nº 13, de 30 de novembro de 2004, e altera ou revoga normas da fiscalização de produtos destinados a alimentação animal.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 28, de 5 de setembro de 2018 – Institui, no âmbito do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, o Sistema Eletrônico de Publicidade de Produtos de Uso Veterinário – PUBLIVET.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 30, de 13 de setembro de 2018 - Aprova o Regulamento Técnico de colheita de amostras e envio de resultados de controle e qualidade

Continuação Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

oficial de produtos de uso veterinário.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 42, de 18 de outubro de 2018 – Altera o Parágrafo único do Artigo 2º da Instrução Normativa SDA/MAPA nº 28, de 5 de setembro de 2018.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 54, de 17 de dezembro de 2018 - Aprova o Regulamento Técnico para o registro de Aditivos Antimicrobianos Melhoradores de Desempenho e Aditivos Anticoccidianos administrados via alimentação animal.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 55, de 04 de dezembro de 2018 – Altera a Instrução Normativa nº 35, de 11 de setembro de 2017, que trata dos produtos veterinários sujeitos ao controle especial.

Instrução Normativa SDA/MAPA nº 50, de 23 de janeiro de 2019 – Altera a Instrução Normativa nº 29, de 14 de setembro de 2010, que trata de procedimentos para a importação de produtos veterinários.

PORTARIAS

Portaria DNPA/MAPA nº 88, de 03 de dezembro de 1975 - Estabelece as condições a serem adotadas pelos laboratórios fabricantes no preparo de vacina contra o Carbúnculo hemático (verdadeiro), bem como a sua comercialização no território nacional.

Portaria MAPA nº 228, de 25 de outubro de 1988 - Aprova as Instruções referentes ao controle da produção e comercialização de vacinas e soro antirrábico para uso veterinário.

Portaria SDA/MAPA nº 74, de 11 de junho de 1996 - Aprova os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos biológicos, farmacêuticos, fitoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário.

Portaria SDA/MAPA nº 48, de 12 de maio de 1997 - Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, elaborado pelo Departamento de Defesa Animal a ser observado na

Continuação Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário.

Portaria SDA/MAPA nº 49, de 12 de maio de 1997 - Aprova o Regulamento Técnico a ser observado na produção, no controle e no emprego das vacinas de uso veterinário contra o carbúnculo sintomático, a gangrena gasosa, a enterotoxemia e o tétano.

Portaria Interministerial MS/MAPA nº 1.426, de 11 de julho de 2008 - Proíbe o tratamento de leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Portaria SDA/MAPA nº 45, de 1º de abril de 2014 - Institui, no âmbito da Secretaria de Defesa Agropecuária - SDA, a Comissão permanente de Gestão de Riscos Biológicos e Biossegurança, em Laboratórios que manipulam agentes biológicos e suas partes, vírus e suas partes e príons de interesse em saúde animal.

Portaria SDA/MAPA nº 72, de 2 de junho de 2017 – Estabelece, no âmbito deste Ministério, os critérios para priorização de processos de registro e alteração de registro de produtos de uso veterinário.

Portaria SDA/MAPA nº 196, de 08 de janeiro de 2021 – Estabelece os níveis de classificação de risco de atividades econômicas dependentes de atos públicos de liberação sob a responsabilidade da Secretaria de Defesa Agropecuária, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, assim como os prazos para sua aprovação tácita.

Portaria SDA/MAPA nº 200, de 22 de janeiro de 2021 – Estabelece procedimentos para adequação de registro de produtos de uso veterinário frente à alteração de Limite Máximo de Resíduos - LMR.

ATOS

Ato CPV/DFIP/SDA/MAPA nº 10, de 16 de setembro de 2005 - Torna público o Roteiro para inspeção de Boas Práticas de Fabricação de produtos veterinários de natureza farmacêutica.

Ato CPV/DFIP/SDA/MAPA nº 7, de 04 de setembro de 2006 - Torna público o Roteiro para inspeção de Boas Práticas de Fabricação de produtos veterinários de natureza

Continuação Tabela 2: Legislação de produtos veterinários Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

biológica

Ato CPV/DFIP/SDA/MAPA nº 4, de 24 de abril de 2007 - Torna público o procedimento para preenchimento e encaminhamento do formulário de solicitação, alteração ou cancelamento de registro de produtos de uso veterinário.

NOTAS TÉCNICAS

Nota Técnica Conjunta DFIP/SDA/MAPA – GGIMP/ANVISA/MS, de 23 de abril de 2012 – Esclarece sobre instalações segregadas para fabricação de medicamentos para uso veterinário e para uso humano.

Nota Técnica nº 11 2016 CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA, de 1º de setembro de 2016 – Esclarece sobre o registro e uso de Milteforan no tratamento da leishmaniose canina.

Nota Técnica nº 1 2017 DFPV/CPV/DFIP/MAPA/SDA/MAPA, de 30 de outubro de 2017 - Orienta sobre procedimentos a serem observados em caso de reprovação de produto de uso veterinário em análise de fiscalização.

Nota Técnica nº 6 2017 DFIP/MAPA/SDA/MAPA, de 1º de julho de 2017 - Esclarece sobre reações pós vacinação contra febre aftosa.

Nota Técnica no 6/2020/CPV-ANTI/DFIP/DSA/MAPA, de 18 de junho de 2020 – Apresenta procedimento para inclusão de fabricante de produto de uso veterinário no exterior.

A revisão da legislação foi realizada no site do MAPA¹, utilizando as palavras legislação e produtos veterinários. A pesquisa encontrou 106 documentos, destes apenas 5 com a palavra 'qualidade' em seus títulos, desconsiderando o Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica. São eles:

1) Instrução Normativa SDA/MAPA nº 15, de 19 de fevereiro de 2004 - Aprova o Regulamento Técnico para produção e controle de qualidade da vacina contra a brucelose e antígenos para diagnóstico da brucelose.

2) Instrução Normativa MAPA nº 26, de 9 de julho de 2009 - Aprova o Regulamento Técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário.

3) Instrução Normativa SDA/MAPA nº 28, de 21 de julho de 2017 - Aprova o Regulamento Técnico sobre produção e controle de qualidade de Tuberculina PPD - *Purified Protein Derivative*.

4) Instrução Normativa SDA/MAPA nº 11, de 18 de janeiro de 2018 – Regulamento técnico para produção, Controle da Qualidade, Comercialização e Emprego de Vacinas contra a febre aftosa.

5) Instrução Normativa SDA/MAPA nº 30, de 13 de setembro de 2018 - Aprova o Regulamento Técnico de colheita de amostras e envio de resultados de controle e qualidade oficial de produtos de uso veterinário.

Destas 5 instruções normativas (IN), 2 delas tratam-se de vacinas, 1 de uma proteína para diagnóstico de tuberculose, ficando especificamente voltada para os medicamentos as IN MAPA nº 26, de 9 de julho de 2009 e IN nº 30, de 13 de setembro de 2018.

A IN MAPA nº 26, de 9 de julho de 2009, falar um pouco mais sobre essa IN que regula a fabricação, controle de qualidade, comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário, exige em relatório apresentado pela empresa proprietária os parâmetros e testes descritos na Tabela 3:

¹ Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br>. Acesso em 10 set. 2021.

Tabela 3: Parâmetros e testes descritos na IN MAPA nº 26

Estudos de Eficácia
Estudos de Estabilidade
Estudos de Segurança
Estudos para Determinação do Período de Carência
Ponto de Fusão
Solubilidade
Rotação óptica específica
Propriedades organolépticas
Polimorfismo
Espectro de infravermelho da molécula ou outras análises utilizadas na correta identificação e quantificação da molécula
Nome e limites das impurezas ou contaminantes
Estudos de Farmacodinâmica
Estudos de Farmacocinética
Parâmetros toxicológicos de estudos in vivo
Parâmetros toxicológicos de estudos in vitro
Interações farmacológicas

Em 13 de setembro de 2018 foi publicada a IN nº 30, que regulamenta a coleta de amostras e o envio de resultados de controle de qualidade oficial de produtos de uso veterinário. O regulamento define controle de qualidade oficial como análises de fiscalização efetuadas na rede oficial de laboratórios do MAPA.

A normativa determina que o Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários defina quais produtos a serem colhidos, a forma de amostragem e a periodicidade da realização dos testes em Laboratórios Oficiais. Atualmente, o MAPA dispõe de 06 unidades de Laboratórios Federais de Defesa Agropecuária, que são os laboratórios oficiais do MAPA vinculados à Secretaria de Defesa Agropecuária, sendo eles localizados nos estados de Goiás, Pernambuco, Pará, São Paulo, Rio Grande do Sul e Minas Gerais.

Pode-se destacar que a IN nº 30 de 2018, no seu artigo 15, permite que os resultados de CQ oficial possam ser emitidos pelo Laboratório Oficial com base nos resultados dos testes de controle de qualidade interno do fabricante em casos de: inviabilidade da realização da prova pelo Laboratório local oficial; impossibilidade de conclusão das análises pelo Laboratório Oficial, no prazo

maior que 30 dias para o resultado final; em situações excepcionais, para atender demandas de emergência sanitária; ou necessidades de Programa Sanitários Oficiais, campanhas de vacinação, e nas situações de risco de falta de insumos.

Além das INs, existe o Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004 – que aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências – traz no artigo 2º, inciso V, o controle da qualidade como um conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada partida dos produtos abrangidos por este Regulamento, com o objetivo de verificar se satisfaz as normas de identidade, atividade, pureza, inocuidade, eficácia e segurança, incluído pelo Decreto nº 8.448, de 2015.

O Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica Fármacos em Produtos para Alimentação Animal e Medicamentos Veterinários foi criado em 2011 para ser uma referência normativa destinada ao: CQ de medicamentos veterinários; CQ de fármacos em produtos para alimentação animal (utilizados como veículo na administração de medicamentos); e para determinação de fármacos como contaminantes em rações. No entanto, a própria introdução do guia menciona que o mesmo pode ser aplicado a procedimentos destinados à determinação de pureza de farmoquímicos e estudos de depleção de resíduos em matrizes de origem animal (BRASIL, 2011).

Embora existam normativas legais voltadas aos produtos veterinários no Brasil, não há subsídios suficientes para avaliar o panorama do CQ voltado a estes produtos, sendo escassos os estudos encontrados especificamente para medicamentos, nos quais a grande maioria corresponde a análises residuais de medicamentos em alimentos e rações.

3.7 MÉTODOS ANALÍTICOS

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) permite separações e análises quantitativas de uma grande variedade de compostos presentes em diversos tipos de amostras, em escala de tempo de poucos minutos, com alta resolução, eficiência e sensibilidade (JARDIM; COLLINS; GUIMARÃES, 2006). A CLAE passou a ser o método de escolha da indústria farmacêutica para a

realização do controle de qualidade de seus produtos, sendo o mais preconizado pelos Códigos Oficiais (WATSON, 2005).

A pesquisa em diferentes bases de dados apresentou artigos relacionados ao fármaco CEF na forma isolada, assim como em avaliações simultâneas com outros fármacos utilizando diversas técnicas analíticas. Tendo em vista que o fármaco CEF começou a ser comercializado na década de 1970, ou seja, já vem sendo bastante indicado para o tratamento humano e de animais, não foram encontrados trabalhos inovadores relacionado a este fármaco. As publicações datam do período de 1985 a 1990 relacionadas à técnica de CLAE em amostras biológicas.

Posteriormente, já no ano de 1997, foram publicados trabalhos utilizando formas farmacêuticas como amostra. Nas últimas décadas, foram publicados trabalhos tendo como foco o controle de qualidade; porém, as publicações são em revistas de baixo impacto. No decorrer da pesquisa foram encontrados dois trabalhos com foco diferente do uso humano. Os trabalhos de Davis, Salmon e Papich (2005), e Rhodes et al. (2021), abordam a análise de CEF em equinos e hortaliças, respectivamente. Esses artigos demonstram a aplicabilidade de métodos analíticos relacionados a problemáticas que podem ter origem na administração de CEF aos animais. Dos exemplos citados, o primeiro trabalho aborda a diferente farmacocinética dos equinos; já o segundo versa sobre a ingestão de produtos contaminados com produtos farmacêuticos, os quais podem gerar risco a para a saúde dos consumidores.

Os trabalhos publicados estão citados na Tabela 4, conforme a data de publicação.

Tabela 4: Trabalhos publicados abordando a detecção de cefalexina

Autor(es)	Ano	Fármaco	Técnica	Amostra
Welling et al.	1985	Cefalexina Cefadroxil	CLAE Coluna: C18 (300 mm x 4 mm) FM: metanol: NaH ₂ PO ₄ pH4,5 (19:81 v/v) 254 nm	Plasma e urina
Najib et al.	1987	Cefalexina	CLAE Coluna: C18 (4,6 mm x 250mm) FM: metanol:ACN: tampão acetato pH4,2 (10:10:80 v/v) 254 nm	Soro e urina
Lee; Lee	1990	Cefalexina Cefoxitina Cefuroxima Cefaloridina	CLAE Coluna: C18 (250 mm x 4mm) FM: ACN:tampão acetato 0,02M (15:85, v/v) 254 nm	Plasma
Argekar; Raj; Kapadia	1997	Cefalexina Carbocisteína	CLAE Coluna: C8 (250 mm X 3.9mm) FM: 0,025 M NaH ₂ PO ₄ : ACN (87:13 v/v) 210 nm	Cápsulas
Campins-Falcó et al.	1997	Cefalexina	Coluna: C18 (125 mm x 4mm, 5µm) FM: Gradiente ACN:NaH ₂ PO ₄ 254 nm	Cápsulas e suspensão oral.
Coran et al.	1998	Cefalexina	CCD	Cápsulas
Trajče Stafilov; Dragica Zendelovska	2004	Cefalexina Cefaclor	CLAE Coluna: C8 (250 mm x 4,0 mm, 5 µm) FN: 0,025 mol/L KH ₂ PO ₄ : Metanol (75:25 v/v) 255 nm	Plasma
Davis; Salmon; Papich	2005	Cefalexina	CLAE Coluna: C8 (150 x 4,6 mm)	Urina, fluido intestinal e humor

Continuação Tabela 4: Trabalhos publicados abordando a detecção de cefalexina

			FM: tampão acetato 0.01M:ACN:metanol (85:10:5) 265 nm	aquoso de equinos
Jeswani et al.	2009	Cefalexina	CCD	Comprimidos
Meng; Peng.	2009	Cefalexina	CLAE-Fluorescência Coluna: C18 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) FM: H ₂ O:ACN (10:90 v/v) Excitação:268 nm Emissão: 314 nm	Plasma
Elkady; Abbas	2011	Cefalexina	CLAE Coluna: C18 (250 mm x 4.6 mm; 10 µm) FM: 50 mM KH ₂ PO ₄ : ACN (80:20 v/v) 254 nm	Cápsulas e suspensão
Hu et al.	2012	Cefalexina Vancomicina	CLAE Coluna: C8 (125 mm x 4,0 mm, 5 µm) FM: metanol:tampão fosfato (40:60 v/v) 200-380 nm uso de algoritmos para picos sobrepostos	Plasma
Hassan	2013	Cefalexina	UV 522 nm	Suspensão oral e capsulas
Panda	2013	Cefalexina	CLUE Coluna: C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm) FM: metanol : 0,01M TBAHS (50:50 v/v) 254 nm	Xarope
Yin et al.	2013	Cefalexina	CLAE Pre coluna (12,5 mm x 4,6 mm, 5 µm, Shimadzu) Coluna C18 (D150 x 4,6 mm, 5 µm, Shimadzu) FM: acetato de sódio 0,01 mol/L : metanol (25:75 v/v) 278 nm	Sangue
Eldin et al.	2015	Cefalexina	CLAE Coluna: C18 (75 mm x 4,6mm; 2,6 µm)	Comprimidos e amostras de urina

Continuação Tabela 4: Trabalhos publicados abordando a detecção de cefalexina

			FM micelar: 0,1% SDS : isopropanol 10% 254 nm	
Khan et al.	2015	Cefalexina	UV 510 nm	Comprimidos
Rao; Prasanthi; Spandana	2017	Cefalexina Bromexina	CLAE Coluna: C8 (250 mm x 4,6 mm; 5µm) FM: 0,1% acido ortofosfórico : ACN (45:55 v/v) 215 nm	Comprimidos
Blazheyevskiy; Serdiukova	2017	Cefalexina	Voltametria e iodometria	Suspensão
Gawande; Bothara; Marathe.	2017	Cefalexina	CLAE-DAD e CLAE-MS Coluna: C8 (250 mm x 4.6 mm, 5 µm) FM: Gradiente tampão acetato pH 4,5: ACN 262nm	Cápsulas
Narsu et al.	2019	Cefalexina	CLAE Coluna: C18 (250 mm x 4.6 mm; 5 µm) FM: metanol : tampão acetato (75:25 v/v) 240 nm	Comprimidos
Hassouna; Mohamed	2019	Cefalexina Cefaclor Cefixima Cefdinir	CLAE Coluna: C18 (50 mm x 4.6 mm; 2.7 µm) FM: ACN : TBAOH (72.5:27.5, v/v) 265 nm	Plasma
Mohamed, M. A.	2020	Cefalexina Cefoxitina Cefuroxima Cefaloridina	CLAE Coluna: C18 (250 mm x 4mm) FM: ACN:tampão acetato 0,02M (15:85, v/v) 254 nm	Plasma
Rhodes et al.	2021	Cefalexina	CLAE-MS Coluna C18 (2,1 x 50 mm, 5µm) FM: Gradiente de H ₂ O:ACN + 0,1% ácido fórmico.	Hortaliças

Para CEF, foram encontrados métodos farmacopeicos desenvolvidos para a análise de suas formas farmacêuticas sólidas.

A revisão buscou pesquisas relacionadas ao CQ para outros fármacos de uso veterinário. Foram encontrados três estudos de CQ com antimicrobianos de uso veterinário: um deles para os antibióticos metronidazol e ciprofloxacino, usando métodos farmacopeicos modificados (PIPONSKI et al., 2015). Outro estudo apresenta o desenvolvimento de um método para análise simultânea de sulfametoxazol e trimetoprima através de CLAE com detecção por ultravioleta (UV), para análise de medicamentos veterinários (TAHAN et al., 2015). Análises de diferentes antibióticos β -lactâmicos em preparações farmacêuticas através da cromatografia eletrocínética capilar micelar foram propostas para medicamentos de uso humano e veterinário (PÉREZ; RODRÍGUEZ; CRUCES-BLANCO, 2007).

Análise da literatura disponível demonstrou uma considerável carência de pesquisas e publicações sobre a qualidade dos medicamentos veterinários, fato que pode gerar diferentes consequências na saúde dos animais, no meio ambiente, na economia, seja em escala regional, nacional ou global (PONTE et al., 2018).

O texto completo da dissertação defendida que ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 47 a 66 foi suprimido, por tratar-se de um manuscrito submetido à publicação em periódico científico. Consta da descrição dos seguintes itens: Identificação da Cefalexina, Determinação do Peso Médio, Determinação de Resistência Mecânica em Comprimidos, Teste de Desintegração, Avaliação do Teor, Comparação dos resultados de seis formulações sólidas contendo cefalexina disponíveis no mercado de uso veterinário e discussão geral.

4 CONCLUSÕES

- A revisão da literatura relativa ao CQ de preparações farmacêuticas para uso veterinário demonstrou reduzido número de publicações acerca do tema, demonstrando a precariedade de dados relacionadas aos parâmetros mínimos de qualificação destas preparações e seu impacto na terapêutica.

- Os dados levantados na literatura apontam a necessidade de melhoria na legislação que rege o CQ de medicamentos de uso veterinário, uma vez que as normativas são pouco específicas, com ausência de parâmetros, especificações e procedimentos de liberação bem definidos, que assegurem quais ensaios necessários e relevantes sejam executados. Além de uma ampliação na rede de laboratórios oficiais do MAPA com fiscalização mais presente, permitindo desta forma, garantir produtos seguros e eficazes aos animais.

- As seis marcas diferentes de CEF analisadas neste estudo foram aprovadas em relação a identificação, peso médio, determinação de resistência mecânica, teste de desintegração e teor. A identificação do fármaco confirmou a autenticidade da substância, no que diz respeito à sua identidade.

- A determinação do teor das seis diferentes preparações indicou que o teor de fármaco se encontra na faixa de limite farmacopeico estabelecido pela normativa farmacopeica, apontando sua adequabilidade para o tratamento antimicrobiano pretendido. A análise estatística também não demonstrou diferença significativa entre as apresentações em relação ao teor de fármaco, demonstrando a confiabilidade dos produtos farmacêuticos de uso veterinários contendo CEF disponibilizados atualmente.

- Tendo em vista a precariedade de dados relacionados ao CQ de medicamentos veterinários em âmbito nacional, o presente estudo aportou subsídios para investigação de outras classes terapêuticas, em decorrência do elevado número de formulações veterinárias disponíveis na atualidade. Assim sendo, torna relevante o aprofundamento de pesquisas na área analítica que assegurem a qualificação das preparações farmacêuticas destinadas ao uso veterinário.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARGEKAR, A. P.; RAJ, S. V.; KAPADIA, S. U. Simultaneous Determination of Cephalexin and Carbocisteine from Capsules by Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography (RP - HPLC). **Analytical Letters**, v. 30, n. 4, p. 821–831, fev. 1997.
- BARROS, C.; STASI, L. C. **Farmacologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2012.
- BLAZHEYEVSKIY, M.; SERDIUKOVA, Y. Comparison of Three Independent Methods of Cephalexin Determination by Means of Potassium Caroate. **Arts Pharmaceutica**, v. 58, p. 59–65, 1 jun. 2017.
- BRASIL. 467. Base Legislação da Presidência da República - Decreto-Lei nº 467 de 13 de fevereiro de 1969. . 13 fev. 1969.
- BRASIL. **Guia de validação e controle de qualidade analítica : fármacos em produtos para alimentação e medicamentos veterinários**. Brasília: MAPA, 2011.
- BRASIL. Resolução - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019 - resolução - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019 - DOU. . 2019.
- BRUNTON, L. L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- CAMPÍNS-FALCÓ, P. et al. Comparative study on the determination of cephalexin in its dosage forms by spectrophotometry and HPLC with UV-vis detection. 1997.
- CAPP, E.; NIENOV, O. H. **Epidemiologia aplicada básica**. [s.l.] UFRGS, 2020.
- COMAC, C. A. DE C. **Pesquisa Radar Pet 2020**. São Paulo: SINDAN, 2021.
- CORAN, S. A. et al. Development of a densitometric method for the determination of cephalexin as an alternative to the standard HPLC procedure. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 18, n. 1–2, p. 271–274, out. 1998.
- DAVIS, J. L.; SALMON, J. H.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics and tissue fluid distribution of cephalexin in the horse after oral and i.v. administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, n. 5, p. 425–431, out. 2005.
- ELDIN, A. B. et al. Development and validation of stability indicating green HPLC-UV method for determination of cephalexin in pharmaceutical dosage forms and human urine using micellar mobile phase. 2015.
- ELKADY, E. F.; ABBAS, S. S. Development and Validation of a Reversed-Phase Column Liquid Chromatographic Method for the Determination of Five Cephalosporins in Pharmaceutical Preparations. **Journal of AOAC International**, v. 94, n. 5, 2011.
- ESCHER, M. et al. Use of antimicrobials in companion animal practice: a retrospective study in a veterinary teaching hospital in Italy. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 4, p. 920–927, abr. 2011.

FB 6. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília: ANVISA, 2019. Vol. 1

GAWANDE, V. T.; BOTHARA, K. G.; MARATHE, A. M. Stress Studies and Identification of Degradation Products of Cephalexin Using LC–PDA and LC–MS/MS. **Chromatographia**, v. 80, n. 10, p. 1545–1552, out. 2017.

GENNARO, A. R. **Remington: the science and practice of pharmacy**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1987.

GUARDABASSI, L. et al. Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. In: **Guide to antimicrobial use in animals**. Oxford: Blackwell Publishing, 2008.

HASSAN, R. R. Indirect Spectrophotometric Determination of Cephalexin in Pharmaceutical Formulations. **Chemical Science Transactions**, v. 2, n. 4, 4 out. 2013.

HASSOUNA, M. E. M.; MOHAMED, M. A. Modeling and optimization of a novel RP-UPLC and MCR spectrophotometric methods for simultaneous determination of five cephalosporins in spiked human plasma: Application to lean six sigma thinking hats and antimicrobial activity. **Microchemical Journal**, v. 150, p. 104161, nov. 2019.

HU, L.-Q. et al. Simultaneous and Direct Determination of Vancomycin and Cephalexin in Human Plasma by Using HPLC-DAD Coupled with Second-Order Calibration Algorithms. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, v. 2012, p. 1–8, 2012.

JARDIM, I. F.; COLLINS, C. H.; GUIMARÃES, L. F. L. Cromatografia líquida de alta eficiência. In: COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. (Eds.). . **Fundamentos da cromatografia**. Campinas: Editora da UNICAMP, 2006.

JESWANI, R. M. et al. A Validated Stability Indicating HPTLC Method for Determination of Cephalexin in Bulk and Pharmaceutical Formulation. **PharmTech - International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 3, p. 527–536, 2009.

KANG, J. et al. National post-market surveillance assessment of veterinary medicines in Korea during the past decade. **BMC veterinary research**, v. 13, n. 1, p. 136, 22 maio 2017.

KHAN, M. N. et al. Development and Validation of a New Spectrophotometric Method for the Determination of Cephalexin Monohydrate in Pure Form and Pharmaceutical Formulations. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2015.

LAPPIN, M. R. et al. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 279–294, mar. 2017.

LEE, Y. J.; LEE, H. Simultaneous determination of cefoxitin, cefuroxime, cephalexin and cephaloridine in plasma using HPLC and a column-switching technique. 1990.

LUU QUYNH, H. et al. Quality testing of veterinary antimicrobial products used for livestock in Vietnam, 2018–2019. **PLOS ONE**, v. 16, n. 3, p. e0247337, 3 mar. 2021.

MASON, I. S.; KIETZMANN, M. Cephalosporins – pharmacological basis of clinical use in veterinary dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 10, n. 3, p. 187–192, 1999.

MENESES et al. **Staphylococcus sp , antimicrobial treatment and resistance in canine superficial bacterial pyoderma.** Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Staphylococcus-sp-%2C-antimicrobial-treatment-and-in-Meneses-Martin/fb6ebba85576754cb5a2a498741246481eb49783>>. Acesso em: 22 out. 2021a.

MENESES, M. L. et al. Staphylococcus sp, tratamiento antimicrobiano y resistencia en pioderma bacteriana superficial canina. **Revista Veterinaria**, v. 29, n. 2, p. 88, 25 set. 2018b.

MENG, X.; PENG, J. Liquid Chromatographic Analysis of Cephalexin in Human Plasma by Fluorescence Detection of the 9-Fluorenylmethyl Chloroformate Derivative. **Analytical Letters**, v. 42, n. 12, p. 1844–1854, 31 jul. 2009.

MIGUEL, G. C.; ORLANDO, E. A.; SIMIONATO, A. V. C. Quantificação de antibióticos beta-lactâmicos em medicamentos veterinários: determinação de amoxicilina e ampicilina por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, v. 36, n. 8, 2013.

MOHAMED, M. A. Simultaneous Quantification of Cephalexin and Sodium Benzoate in their Dosage forms by high analytical technique. Application of Lean Six Sigma and In-Vitro Dissolution studies. **Annales Pharmaceutiques Francaises**, v. 79, n. 2, p. 152–169, mar. 2021.

MOUICHE, M. M. M. et al. Veterinary pharmacovigilance in sub-Sahara Africa context: a pilot study of adverse reactions to veterinary medicine in Cameroon. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, p. 301, dez. 2019.

NAJIB, N. M. et al. High performance liquid chromatographic analysis of cephalexin in serum and urine. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 12, n. 6, p. 419–426, dez. 1987.

NARSU, K. K. et al. Analytical method development and validation of cephalexin by RP-HPLC method. **JETIR**, v. 6, n. 6, p. 696–700, 2019.

PANDA, S. S. Determination of Cephalexin Monohydrate in Pharmaceutical Dosage Form by Stability-Indicating RP-UFLC and UV Spectroscopic Methods. **Scientia Pharmaceutica**, v. 81, n. 4, p. 1029–1041, 2013.

PÉREZ, M. I. B.; RODRÍGUEZ, L. C.; CRUCES-BLANCO, C. Analysis of different β -lactams antibiotics in pharmaceutical preparations using micellar electrokinetic capillary chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, n. 2, p. 746–752, jan. 2007.

PIPONSKI, M. et al. Preliminary Investigation of the Possibility for Implementation of Modified Pharmacopoeial HPLC Methods For Quality Control Of Metronidazole And Ciprofloxacin In Medicinal Products Used In Veterinary Medicine. **Macedonian Veterinary Review**, v. 38, n. 1, p. 31–42, 1 mar. 2015.

PONTE, H. et al. Quality control programmes for veterinary antimicrobial medicines. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 99, p. 1–4, nov. 2018.

PRADOS, A. P. et al. A Population Pharmacokinetic Approach to Describe Cephalexin Disposition in Adult and Aged Dogs. **Veterinary Medicine International**, v. 2014, p. 1–7, 2014.

RAO, A. L.; PRASANTHI, T.; SPANDANA, U. S. Stability indicating RP-HPLC method development and validation for the analysis of cephalexin and bromhexine in pharmaceutical dosage form. **International Journal of Research in AYUSH and Pharmaceutical Sciences**, p. 137–147, 31 dez. 2017.

RATH, S.; MARTÍNEZ-MEJIA, M. J.; SCHRÖDER, C. H. K. Considerações e implicações práticas do guia de validação e controle de qualidade analítica de fármacos em produtos para alimentação animal e medicamentos veterinários. **Química Nova**, 2015.

RHODES, G. et al. Uptake of cephalexin by lettuce, celery, and radish from water. **Chemosphere**, v. 263, p. 127916, jan. 2021.

SCHERER, C. B. et al. Frequency and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs with otitis externa. **Ciência Rural**, v. 48, n. 4, 3 maio 2018.

SINDAN, S. N. DA I. DE P. PARA S. A. **Anuário da indústria de produtos para saúde animal**. São Paulo: SINDAN, 2020. Disponível em: <<http://www.sindan.org.br/anuario2020>>.

TAHAN, G. P. et al. RP-LC method for simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim content in veterinary drugs. **Eclética Química Journal**, v. 40, n. 1, p. 32–41, 2015.

TRAJČE STAFILOV; DRAGICA ZENDELOVSKA. **Determination of cefaclor and cephalexine in blood plasma by HPLC**. Kuşadası-AYDIN/ TURKEY Proceedings Book. **Anais...** In: AACD CONGRESS. Adnan Menderes University: 2004.

USP 44. **The United States Pharmacopoeia**. 39^a ed. ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2021.

WALSH, C. **Antibiotics: actions, origins, resistance**. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2019.

WATSON, G. D. High pressure liquid chromatography. In: **Pharmaceutical analysis: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists**. Londres: Churchill Livingstone, 2005. p. 237–276.

WELLING, P. G. et al. A pharmacokinetic comparison of cephalexin and cefadroxil using HPLC assay procedures. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 6, n. 2, p. 147–157, jun. 1985.

WONG, C.; EPSTEIN, S. E.; WESTROPP, J. L. Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010-2013). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 4, p. 1045–1052, ago. 2015.

YIN, L. et al. Gastro-floating tablets of cephalexin: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 452, n. 1–2, p. 241–248, ago. 2013.