



MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS

SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR DOSAGE OF AMOXICILIN IN ORAL SUSPENSIONS

Ellen Karoline Alves Cunha¹, Maria Amélia Albergaria Estrela²

e211951

<https://doi.org/10.47820/recima21.v2i11.951>

RESUMO

A amoxicilina é um derivado semissintético de penicilina G, um composto farmacologicamente ativo com propriedades antibacterianas. É um antibiótico de amplo espectro, ativo contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, estável no trato gástrico e melhor absorvido do que a penicilina natural por via oral. O presente estudo teve como objetivo quantificar, em laboratório, o teor de amoxicilina através do método espectrofotométrico, avaliar se esse método é adequado para doseamento da potência da amoxicilina. Além disso realizou-se análise da bula dos medicamentos, a fim de verificar se estão de acordo com os critérios exigidos pela ANVISA. Foram analisadas três marcas da amoxicilina tri-hidratada na forma farmacêutica de suspensão oral, sendo uma amostra de referência (R), uma de genérico (G) e uma de similar (S). O teor foi determinado a partir da espectrofotometria de absorção no ultravioleta por meio de curva padrão. Os resultados demonstraram que as três amostras analisadas estavam de acordo com os parâmetros exigidos pela agência reguladora. O método espectrofotométrico evidenciou boa aplicabilidade para doseamento da amoxicilina suspensão oral, demonstrando ser um método com boa exatidão e praticidade, podendo ser utilizado para propósitos de controle de qualidade. Em relação a análise das bulas dos medicamentos, verificou-se que eles cumprem os critérios estabelecidos pela agência reguladora.

PALAVRAS-CHAVE: Amoxicilina. Doseamento. Suspensão oral. Potência

ABSTRACT

Amoxicillin is a semi-synthetic derivative of penicillin G, a pharmacologically active compound with antimicrobial properties. It is a broad-spectrum antibiotic, active against gram-positive and gram-negative bacteria, stable in the gastric tract and has higher absorption than natural penicillins orally. The present study aimed to quantify in laboratory the content of amoxicillin by spectrophotometric method, assess if this method is suitable for dosage of amoxicillin potency. Furthermore, analysis was performed of package insert, to check with are in accord of criteria required by ANVISA. Were analyzed tree brands of amoxicillin tri-hydrate in pharmaceutical form of oral suspension, one sample of reference, generic and similar. The content was determined by a ultraviolet absorbance spectrophotometry using standard curve. The results showed that the three analyzed samples were in agreement with demanded parameters by the regulatory agency. Spectrophotometric method showed good applicability for dosage of amoxicillin oral suspension, proving to be a method with good accuracy and practicality, can be used for quality control. In relation to the analysis of the drug package inserts, it was verified that they meet the criteria established by the regulatory agency.

KEYWORDS: Amoxicillin. Dosage. Oral Suspension. Potency

¹ Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC.

² Mestrado (2004) e Doutorado (2010) em Química Analítica pela Universidade de Brasília e Especialização (2011) em Vigilância Sanitária pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Professora titular e representante do corpo docente da Comissão Própria de Avaliação do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS
Ellen Karoline Alves Cunha, Maria Amélia Albergaría Estrela

INTRODUÇÃO

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos, empregados no tratamento de infecções, podem ser classificados de acordo com sua capacidade de causar a morte da bactéria, efeito bactericida ou de inibir o crescimento bacteriano, efeito bacteriostático (CASAROLLI; ZANIN, 2013).

A amoxicilina é um derivado semissintético de penicilina G, um composto farmacologicamente ativo com propriedades antibacterianas. Este composto é um dos antibióticos mais importantes classificados como β -lactâmicos. É um antibiótico de amplo espectro, ativo contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, estável no trato gástrico e melhor absorvido do que a penicilina natural por via oral (FREITAS; BARBOSA; RAMOS, 2012).

Devido ao seu amplo espectro, esse fármaco é indicado para tratamento de infecções bacterianas causadas por germes sensíveis a ação da amoxicilina, como cepas de *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *H. pylori*, entre outros (Amoxil®, 2014). Pode ser administrada em associação a um inibidor da betalactamase, como ácido clavulânico, possibilitando a expansão do espectro de ação do fármaco (DIAS; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011).

A dose do medicamento deve ser suficiente para produzir efeito clínico esperado, ao mesmo tempo, as concentrações devem permanecer abaixo de níveis tóxicos para as células humanas, com isso o microrganismo é considerado sensível ao antibiótico. É necessário ainda, para o sucesso do tratamento, que a potência do antibacteriano esteja de acordo com as apresentações que serão utilizadas pelo paciente. Em casos que a potência está abaixo do indicado no rótulo, o medicamento pode não atingir o plasma e conseqüentemente não exercer a atividade farmacológica esperada. Em contrapartida, se essa concentração estiver acima do esperado, pode ocasionar uma toxicidade (FARAGO et al., 2005).

A amoxicilina é uma penicilina semissintética, em uso desde os anos 1970, logo depois da descoberta da ampicilina. Pelo fato do espectro estreito das penicilinas, houve a necessidade de agentes derivados com atividade bactericida contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos. O primeiro derivado descoberto e clinicamente relevante, foi a ampicilina, descoberta pelos cientistas do Beecham Laboratory no Reino Unido e lançado em 1961. A amoxicilina foi produzida então a partir da ampicilina em 1972, Beecham lançou o novo semissintético da penicilina, que difere estruturalmente da ampicilina apenas pela adição de um grupo hidroxila no anel de benzeno (HUTTENER et al., 2020).

Pertencente a classe do betalactâmicos, seu mecanismo de ação consiste em interferir na síntese de peptidoglicano. Liga-se à proteína de ligação à penicilina (PBP) e inibe as transpeptidases envolvidas na ligação cruzada das cadeias peptídicas ligadas à estrutura do peptidoglicano. A ação bactericida ocorre com a inativação de um inibidor de enzimas autolíticas na parede celular, provocando a lise da bactéria (RITTER et al., 2020).

Esse fármaco é comercializado nas formas farmacêuticas industrializadas em pó para suspensão oral, comprimidos e cápsulas, além da preparação de cápsulas em farmácias magistrais (DIAS; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS
Ellen Karoline Alves Cunha, Maria Amélia Albergaría Estrela

De acordo com Farago et al., (2006), apesar de ser prescrita em larga escala há décadas, estudos demonstraram que ainda é um antibacteriano muito ativo e mais efetivo que outros betalactâmicos orais. Entretanto, o estudo de Oliveira (2004), mostrou que a amoxicilina, é um dos medicamentos mais solicitados em pesquisa realizada, possivelmente por seu largo espectro de ação, sendo utilizado com frequência em infecções do trato respiratório, principalmente de garganta, comum nas estações de temperaturas mais frias. Muitas vezes sendo vendido sem prescrição e levando ao uso indiscriminado desse medicamento.

Segundo a OMS (2004), o uso racional de medicamentos se dá quando os pacientes recebem os medicamentos adequados, para as indicações adequadas, em doses que atendam às suas necessidades individuais, por um período adequado, com o menor custo para eles e para a sociedade e com as informações adequadas. O uso desnecessário de medicamentos ocorre quando uma ou mais dessas condições não é atendida. O uso irracional de antibióticos vem se tornando um problema de saúde global, o uso excessivo ou indevido de antibióticos acaba por levar à resistência bacteriana (KOYUNCUOGLU et al., 2017).

O doseamento de um fármaco, é realizado através de metodologias descritas em monografias oficiais. Este é um passo importante para o controle de qualidade de medicamentos, utilizado a fim de se determinar o teor de uma substância e conferir se cumpre com as especificações farmacopeicas (MAIA, 2009).

A Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019), define controle de qualidade como um conjunto de padrões a fim de garantir, a produção de lotes de fármacos e demais produtos, que cumpram às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade, a qualquer momento.

As técnicas espectrofotométricas são baseadas na absorção da energia eletromagnética por moléculas, que depende da concentração e de suas estruturas químicas. A espectrofotometria de absorção pode ser dividida em ultravioleta, visível e infravermelho, podendo ser empregada como técnica de identificação e quantificação de substâncias (ANVISA, 2019).

Desta forma, o objetivo deste estudo, é realizar em laboratório, a quantificação do teor de amoxicilina através do método espectrofotométrico, avaliar se esse método é adequado para doseamento da potência da amoxicilina e comparar as potências determinadas com aquelas declaradas nos rótulos. Além disso, realizar análise da bula dos medicamentos, a fim de verificar se estão de acordo com os critérios exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

No presente trabalho utilizou-se metodologia experimental, através do método espectrofotométrico para doseamento da potência da amoxicilina, descrito na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019). As análises foram realizadas no laboratório de Química do UNICEPLAC.

Foram analisadas três marcas da amoxicilina tri-hidratada na forma farmacêutica de suspensão oral, sendo uma amostra de referência (R), uma de genérico (G) e uma de similar (S), adquiridas em drogarias locais e armazenadas conforme as recomendações da bula até a análise. As amostras foram identificadas com as letras: R, G e S.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS
Ellen Karoline Alves Cunha, Maria Amélia Albergaria Estrela

O teor foi determinado a partir da espectrofotometria de absorção por meio de curva padrão, utilizando o padrão secundário de amoxicilina tri-hidratada (Sigma Aldrich, 86,0%).

A solução padrão foi preparada através da diluição de 100 mg da amostra padrão, solubilizada em 50,00 mL de água a fim de obter uma concentração de 2,00 mg/mL. As três amostras de amoxicilina 250 mg/5 mL (R, G e S) foram reconstituídas de acordo com o indicado na bula, pela adição de água filtrada até a marca indicada no frasco e agitação para que o pó se misturasse totalmente com a água (Amoxil®, 2014). Após a reconstituição, 2 mL da amostra foram transferidos para um balão volumétrico de 50,00 mL, e após completar o volume do balão com água destilada e homogeneizar seu conteúdo, obteve-se uma solução de amoxicilina com uma concentração de 2,00 mg/mL.

Para construção da curva padrão, foram realizadas diluições da solução padrão de amoxicilina tri-hidratada a fim de se obter soluções nas concentrações de 0,05mg/mL a 0,40 mg/mL. As leituras de absorbâncias foram feitas em espectrofotômetro (Kasuki/IL-593-BI) na região ultravioleta, no comprimento de onda de 274 nm, utilizando-se cubetas de quartzo e água destilada como branco. O procedimento foi realizado em triplicata.

Para determinação da potência, 1mL das soluções diluídas das amostras (R, S e G) foram adicionadas em balão volumétrico de 10,00 mL, seu conteúdo foi completado com água destilada e homogeneizado. Obteve-se a absorbância das soluções diluídas das amostras no comprimento de onda de 274 nm. Os cálculos para determinação do teor foram obtidos a partir da equação de regressão da curva padrão. Repetiu-se o mesmo procedimento com uma amostra padrão para comparação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A monografia farmacopeica da amoxicilina tri-hidratada suspensão oral (Farmacopeia Brasileira, 6a edição) recomenda o ensaio iodométrico de antibióticos ou o ensaio microbiológico para o doseamento da potência dessa forma farmacêutica. A espectrofotometria de absorção no ultravioleta, na faixa de 200 nm a 400 nm, é um dos métodos recomendados para identificação da substância (forma sólida) já que ela apresenta máximos de absorção em 230 nm e 274 nm (ANVISA, 2019). Sendo assim, em função da praticidade do método de identificação em relação aos métodos para doseamento, escolheu-se a espectrofotometria para o doseamento de amoxicilina em suspensões orais.

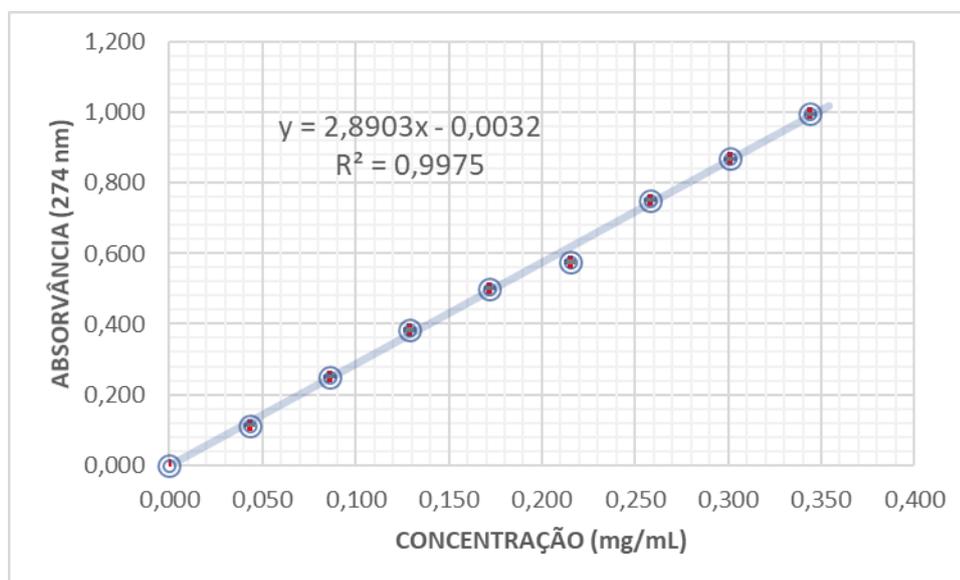
Construiu-se uma curva padrão de amoxicilina na região do ultravioleta em 274 nm (Figura 2) e a partir da equação de regressão determinou-se a potência e o teor de amoxicilina nas amostras.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS
Ellen Karoline Alves Cunha, Maria Amélia Albergaria Estrela

Figura 2 - Curva padrão de amoxicilina obtida na região do ultravioleta em 274nm



Fonte: Do autor, 2021.

Todos os cálculos e análises de dados foram realizados em planilhas do Microsoft Office Excel 2016. Foi realizada uma análise de regressão linear simples com o propósito de verificar a linearidade do método para a faixa de concentração estabelecida (0,05mg/mL a 0,40 mg/mL). A estatística de regressão demonstrou uma relação linear estatisticamente significativa ($p < 0,001$ e $R^2 = 0,9975$). O coeficiente de regressão (2,8903, 95% [IC = 2,7618 A 3,0188]) indicou que, em média, o aumento de um ponto na concentração da solução padrão resultou no aumento de 2,8903 pontos na absorvância. A partir da equação de regressão obtida ($y = 2,8903x - 0,0032$) determinou-se a concentração de amoxicilina nas amostras. Os resultados das análises são demonstrados na Tabela 1:

Tabela 1 - Resultados obtidos da concentração e teor de amoxicilina em suspensão oral por meio do método espectrofotométrico.

Amostra	Concentração Média (mg/5 mL)	Estimativa do desvio padrão (s)	Teor (%)	Estimativa do desvio padrão (s)
Referência	268,66	2,63	107,46	1,05
Genérico	300,95	7,38	120,38	2,95
Similar	228,87	2,38	91,55	0,95
Padrão	75,29	0,82	87,54	0,95

Fonte: Do autor, 2021.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS
Ellen Karoline Alves Cunha, Maria Amélia Albergaria Estrela

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos através da curva padrão para doseamento da potência e teor da amoxicilina. Segundo a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019), amoxicilina tri-hidratada pó para suspensão oral deve conter no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de amoxicilina.

Os resultados demonstram que as três marcas analisadas, R, G e S, estão em conformidade com o que é preconizado, em relação ao teor (107,46%, 120,38%, 91,55%), respectivamente, considerando a estimativa de desvio-padrão.

Para comparação da potência encontrada para suspensões orais das marcas R, G e S (268,66; 300,95 e 228,87 mg/5mL) com a declarada, 250 mg/5mL, foi aplicado o teste estatístico t, para um intervalo de confiança de 95%. As três marcas analisadas obtiveram valores de t calculado maiores que o valor de t tabelado (4,30), evidenciando diferença significativa entre os valores declarados e os valores determinados.

Fez-se a análise de um padrão secundário de amoxicilina tri-hidratada nas mesmas condições que as amostras comerciais. Um teste estatístico t (95% de confiança) foi aplicado e mostrou que a diferença entre os valores declarado (86,0%) e determinado (87,54%) é resultado apenas de erros aleatórios, garantindo dessa forma uma boa exatidão do método.

Farago et al. (2006) realizaram o doseamento da potência de três marcas de amoxicilina (referência, genérico e similar), com potência declarada de 250mg/5mL, através método microbiológico e espectrofotométrico. As concentrações determinadas foram 251,60 mg/ 5mL para referência e similar e 244,74 mg/ 5mL para genérico, já os teores encontrados foram de 100,6% para referência e similar e 97,74% para o genérico, com coeficientes de variação de 2,28 e 1,15%, demonstrando que todas as amostras estavam em conformidade com o estabelecido pela ANVISA.

Já em estudo realizado por Dias e colaboradores (2011), a qualidade de cápsulas de amoxicilina adquiridas em farmácias magistrais foi verificada através da espectrofotometria de absorção no ultravioleta, com leituras feitas em 274nm. Os resultados mostraram teor médio de 101,97% para as amostras A e 101,77% para as amostras B, com desvio padrão de 1,34 e 2,47, respectivamente. O coeficiente de determinação foi R2 igual a 0,9999.

Além do doseamento da amoxicilina, realizou-se a análise das informações contidas nas bulas dos medicamentos, de acordo com a RDC nº 47 de 8 de setembro de 2009, a qual estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos. As bulas devem conter as partes de identificação do medicamento e as informações ao paciente, que devem ser organizadas na forma de perguntas e respostas, devem ser claras e objetivas, sem a repetição de informações, ter uma linguagem acessível a fim de facilitar a compreensão pelo paciente, e possuir as palavras de forma explicativa para leigos.

Os resultados das análises das bulas das três marcas do medicamento são demonstrados no Quadro 1. A partir dos resultados, foi possível verificar que as bulas analisadas cumprem os critérios estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS
Ellen Karoline Alves Cunha, Maria Amélia Albergaria Estrela

Quadro 1 - Resultado das análises das bulas dos medicamentos.

	Referência		Genérico		Similar	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Identificação do medicamento:						
Citar o nome comercial do medicamento	X		X		X	
Citar a denominação genérica do(s) princípio(s) ativo(s), utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB)	X		X		X	
Para os medicamentos genéricos, incluir a frase "Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"	NA		X		NA	
Apresentações:						
Forma farmacêutica	X		X		X	
Concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica	X		X		X	
Quantidade total de peso, volume líquido	X		X		X	
Quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável	X		X		X	
Citar via de administração, usando caixa alta e negrito	X		X		X	
Incluir a frase, em caixa alta e em negrito, no caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro, incluir a frase "USO ADULTO e PEDIÁTRICO"	X		X		X	
Informações ao paciente:						
PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	X		X		X	
COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?	X		X		X	
QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X	
O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X	



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS
Ellen Karoline Alves Cunha, Maria Amélia Albergaria Estrela

ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X	
COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X	
O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X	
QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	X		X		X	
O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	X		X		X	

Fonte: Do autor, 2021.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do estudo realizado, verificou-se que as três amostras analisadas estão em conformidade com os padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, de no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade de amoxicilina declarada no rótulo, com teores médios de 107,46 ($\pm 1,05$) % para referência, 120,38 ($\pm 2,95$) % para genérico e 91,55 ($\pm 0,95$) % para similar. No teste estatístico aplicado foi possível verificar que houve diferença significativa entre os valores declarados e os valores determinados. Já o teste aplicado ao resultado da análise do padrão secundário, demonstrou que a diferença entre os valores declarado (86,0%) e determinado (87,54%), é resultado apenas de erros aleatórios, garantindo dessa forma uma boa exatidão do método.

Diante disso, o método espectrofotométrico evidenciou boa aplicabilidade para doseamento da amoxicilina suspensão oral, demonstrando ser uma técnica com boa exatidão e praticidade, podendo ser utilizado para propósitos de controle de qualidade.

Em relação a análise das bulas dos medicamentos, verificou-se que eles cumprem os critérios estabelecidos pela agência reguladora, conforme a RDC nº 47 de 8 de setembro de 2009. As informações estão organizadas em forma de perguntas e respostas e com linguagem clara e objetiva para a população, que busca neste documento as informações sobre, por exemplo, como utilizar e principalmente, no caso de suspensões, como realizar a reconstituição do medicamento e o seu armazenamento depois de aberto.

REFERÊNCIAS

AMOXICIL®: Pó suspensão oral. Responsável técnico Edinilson da Silva Oliveira: GSK, 2014. 1 Bula de remédio (11 p.).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DA AMOXICILINA EM SUSPENSÕES ORAIS
Ellen Karoline Alves Cunha, Maria Amélia Albergaria Estrela

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira, volume 1.** 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira, volume 2.** 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. **Resolução – RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009.** Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. Disponível em: https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/RDC_47_09.pdf. Acesso em: 04 nov. 2021.

CASAROLLI, R.; ZANIN, D. **Estabilidade de suspensões extemporâneas de amoxicilina comercializadas em Cascavel-PR:** estudo comparativo. 2013. 52 p. Trabalho de conclusão de curso (Curso de Farmácia) - Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, 2013.

DIAS, I. L. T.; ALMEIDA, R. L. B.; CARRIEIRO, E. F. Avaliação da qualidade de cápsulas de amoxicilina produzidas em farmácias magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 8, n. 4, p. 27-40, 2011.

FARAGO, P. V. *et al.* Método Microbiológico para o Doseamento da Potência da Amoxicilina em Suspensões Oraís. **Acta farmacêutica bonaerense**, v. 25, n. 1, p. 112, 2006.

FREITAS, A.; BARBOSA, J.; RAMOS, F. Determination of amoxicillin stability in chicken meat by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Food Analytical Methods**, v. 5, n. 3, p. 471-479, 2012.

HUTTNER, A. *et al.* Oral amoxicillin and amoxicillin–clavulanic acid: properties, indications and usage. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 871-879, 2020.

KOYUNCUOGLU, C. Z. *et al.* Rational use of medicine in dentistry: do dentists prescribe antibiotics in appropriate indications. **European journal of clinical pharmacology**, v. 73, n. 8, p. 1027-1032, 2017.

MACHOWSKA, A.; LUNDBORG, C. S. Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 1, p. 27, 2019.

MAIA, L. F. O. **Determinação potenciométrica de paracetamol em formulações farmacêuticas através da reação oscilante de Belousov-Zhabotinsky por perturbação do padrão de oscilação.** 2009. 101 p. Dissertação (Pós-graduação em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2009.

NAIDOO, K. K. *et al.* Post-marketing stability surveillance: Amoxicillin. **South African Family Practice**, v. 48, n. 6, p. 14-14e, 2006.

OLIVEIRA, A. O. T. *et al.* Atenção farmacêutica na antibioticoterapia. **Visão acadêmica**, v. 5, n. 1, 2004.

RITTER, J. M. *et al.* **Rang & Dale Farmacologia.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

ROCHA, F. R. P.; TEIXEIRA, L. S. G. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 807-812, 2004.

TESCAROLLO, I. L.; ALMEIDA, R. B.; CARRIEIRO, Edmar F. Avaliação da qualidade de cápsulas de amoxicilina produzidas em farmácias magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 4, p. 14-14, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The world medicines situation.** Genebra: World Health Organization, 2004.