



**Faculdades Nova  
Esperança**

De olho no futuro

**FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**MARIA HELOISA COSTA**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE OMEPRAZOL DE USO  
VETERINÁRIO**

**JOÃO PESSOA**

**2022**

MARIA HELOISA COSTA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE OMEPRAZOL DE USO  
VETERINÁRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) entregue à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança em cumprimento à exigência para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Linha de pesquisa: Desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos.

Orientador: Prof. Dra. Elisana Afonso de Moura Pires

JOÃO PESSOA  
2022

C874a

Costa, Maria Heloisa

Avaliação da qualidade das cápsulas de omeprazol de uso veterinário / Maria Heloisa Costa. – João Pessoa, 2022.  
49f.; il.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elisana Afonso de Moura Pires.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Inibidores da Bomba de Prótons. 2. Controle de Qualidade.  
3. Boas Práticas de Manipulação. I. Título.

CDU: 615.1:619

MARIA HELOISA COSTA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE OMEPRAZOL DE USO VETERINÁRIO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado pela aluna Maria Heloisa Costa, do Curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito \_\_\_\_\_ conforme a apreciação da banca examinadora.

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora Prof.<sup>a</sup> Dra. Elisana Afonso de Moura Pires (FACENE)

---

Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes Araújo (FACENE)

---

Prof. Me. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis (FACENE)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por inúmeras bênçãos na minha vida, por cada vitória, batalhas e todos os dias vividos até aqui. Gratidão a Ele por não me deixar cair mesmo em dias ruins e por me permitir realizar meu desejo intenso de ser farmacêutica, profissão que tanto admiro e sou realizada em poder exercer.

A minha mãe Elisa minha eterna gratidão, pois é ela a principal responsável pela realização deste sonho, por não me deixar desistir, me incentivar e mesmo eu sendo teimosa sempre esteve ao meu lado, mesmo vivendo 600km de distância. Obrigada por tudo e espero conseguir retribuir pelo 1% de tudo que a senhora já fez.

Quero agradecer a toda minha família que se fez presente em minha vida e por todo apoio, em especial a minha irmã Cintia Raquel. Gratidão por ser paz em meio do meu furacão, por todas as palavras, amor, carinho e confiança, sem você me ajudando em meio tanta coisa desconhecida talvez tivesse sido pior. Obrigada por mesmo, às vezes, eu sendo um pouco rebelde não soltar a minha mão e me ajudar nos meus piores momentos.

Elisana, você chegou tão de fininho e eu já te amei tanto!! Você foi a melhor orientadora que eu poderia ter. Costumo dizer que Deus não coloca pessoas aleatórias nas nossas vidas e com certeza Ele já tinha um propósito para nós. Obrigada por ser você, por ser mais que uma professora, ser minha amiga, minha mãe de graduação. Suas palavras são cirúrgicas e sorte a de quem te encontrar nessa caminhada.

A minha banca examinadora Prof. Diego Araújo e Prof. Yargo Araújo por todas as considerações feitas, contribuindo para o enriquecimento do meu trabalho de conclusão de curso.

Ao prof. Yargo, obrigada por todas as palavras de incentivo, ensinamentos e ser referência de profissional. Gratidão eterna por me proporcionar a melhor experiência durante a graduação, sem dúvidas o estágio extracurricular que me indicou, me rendeu muito conhecimento e momentos inesquecíveis.

Ao farmacêutico Victor Machado gratidão pelos puxões de orelha, por incentivos, por me fazer amar mais ainda área de desenvolvimento de medicamentos e acima de tudo por acreditar em mim, foram longos seis meses de muito conhecimento que vai além das fórmulas.

Gratidão aos meus amigos e colegas que me deram forças e tornaram os dias mais leves até aqui. A graduação não é fácil, tem dias muito difíceis, tem aquelas disciplinas que tiram nosso juízo, mas ter vocês comigo foi algo essencial para chegar ao fim deste ciclo.

Queria agradecer em especial a Adrian Vinicius, meu amigo desde a infância e que mesmo a gente tendo seguido caminhos diferentes e vivendo a mais de 4mil km de distância se faz presente em minha vida e me apoia em todos os momentos. E não menos importante queria agradecer ao meu melhor amigo e parceiro que a graduação me deu, Isaque Fellipe, obrigada por cuidar de mim, me incentivar todos os dias, principalmente nos piores, por ser família, me dar o melhor presente da vida (Maggie) e tornar meus dias melhores, nunca vou esquecer de tudo que vivemos nesses anos.

Quero agradecer a mim mesma por não desistir e seguir em frente mesmo com tantos desafios que é a graduação e morar longe de casa.

Enfim, gratidão a todos que contribuíram na realização deste sonho.

“Por isso não tema, pois estou com você;  
Não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu  
fortalecerei e o ajudarei; eu o segurarei  
com a minha mão direita vitoriosa”.

{Is. 41:10}

## RESUMO

A administração de medicamentos para o tratamento dos animais deve considerar o seu peso e raça. Neste sentido, muitos medicamentos comercializados em escala industrial não conseguem atender todo o público *pet*, principalmente os animais de pequeno porte, uma vez que apresentam altas dosagens e/ou formas farmacêuticas de difícil administração. Este fato, aliado ao aumento dos cuidados dos tutores com os animais de estimação, tem corroborado com o crescimento da farmácia com manipulação veterinária. O fármaco omeprazol é um exemplo da importância da manipulação de fórmulas veterinárias, uma vez que está disponível comercialmente apenas na forma farmacêutica comprimidos palatáveis de 10 e 20 mg, dose que não atende aos animais de pequeno porte, já que a dose usual é de 0,7mg/kg em cães e gatos. Desta forma, estudos que avaliem a qualidade dos produtos manipulados veterinários e assegurem seu uso e aceitação são necessários. Neste sentido, este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de omeprazol 2 mg de diferentes farmácias com manipulação veterinária na cidade de João Pessoa. As cápsulas foram submetidas a diferentes testes físico-químicos, respeitando os padrões da Farmacopeia Brasileira 6<sup>o</sup> Ed. e metodologias complementares. As amostras foram nomeadas FM1, FM2 e FM3. Os testes realizados foram: descrição e aspecto, peso médio, doseamento, uniformidade de dose e desintegração. Os aspectos físicos das cápsulas se diferenciaram em relação ao tamanho do invólucro e nas características físicas das matérias-primas utilizadas na formulação. A amostra FM1 apresentou invólucro de tamanho número 4 e matérias-primas na forma de pó de coloração branca, as amostras FM2 e FM3 apresentaram invólucro de tamanho número 5 e formulação constituída por matérias-primas em forma de grânulos esféricos chamados de *pellets*. Para o teste de determinação de peso as amostras FM1 e FM2 foram aprovadas, apresentando coeficiente de variação de CV=3,95% e CV=4,21%, respectivamente, no entanto, a amostra FM3 foi reprovada, não atendendo aos critérios de avaliação do teste apresentando 14 cápsulas fora do limite de variação de  $\pm 10\%$  e CV=20,45%. As amostras FM2 e FM3 foram aprovadas no teste de desintegração, apresentando um tempo inferior à especificação farmacopeica com valor médio de  $8' \pm 4,13$  e  $14'35'' \pm 3,24$ , respectivamente. A amostra FM1 não foi aprovada no teste de desintegração, apresentando tempo limite de 32 min a abertura das cápsulas. O doseamento foi realizado utilizando o peso médio de 20 cápsulas, os resultados encontrados variaram entre 99,5- 129,13%, obtendo a FM2 valores acima da faixa de especificação de 90-110%. Nenhuma amostra estudada cumpriu as especificações para o teste de uniformidade de dose e por isso todas foram reprovadas. A partir dos testes realizados nenhum lote estaria apto para consumo dos animais, pois não estão dentro dos parâmetros ideais que garantam segurança e qualidade destes medicamentos. Portanto, espera-se que este estudo instigue profissionais das áreas analítica, regulatória e veterinária a desenvolver novas pesquisas para que as demandas necessárias, para garantir a qualidade dos medicamentos veterinários, sejam cada vez mais atendidas.

**Palavras-chaves:** Inibidores da Bomba de Prótons. Controle de qualidade. Boas práticas de manipulação.

## ABSTRACT

The administration of drugs for the treatment of animals must consider their weight and breed. In this sense, many drugs marketed on an industrial scale cannot meet the entire pet public, especially small animals, since they have high dosages and/or pharmaceutical forms that are difficult to administer. This fact, allied to the increase in the care of tutors with pets, has corroborated with the growth of the pharmacy with veterinary manipulation. The drug omeprazole is an example of the importance of handling veterinary formulas, since it is commercially available only in the pharmaceutical form, palatable tablets of 10 and 20 mg, a dose that does not suit small animals, since the usual dose is 0.7mg/kg in dogs and cats. In this way, studies that evaluate the quality of handled veterinary products and ensure their use and acceptance are necessary. In this sense, this work aims to evaluate the quality of omeprazole 2 mg capsules from different veterinary pharmacies in the city of João Pessoa. The capsules were subjected to different physical-chemical tests, respecting the standards of the Brazilian Pharmacopoeia 6th Ed. and complementary methodologies. The samples were named FM1, FM2 and FM3. The tests performed were: description and appearance, average weight, dosage, dose uniformity and disintegration. The physical aspects of the capsules differed in relation to the size of the wrapper and the physical characteristics of the raw materials used in the formulation. Sample FM1 had a size number 4 casing and raw materials in the form of white powder, samples FM2 and FM3 had a size number 5 casing and a formulation consisting of raw materials in the form of spherical granules called *pellets*. For the weight determination test, samples FM1 and FM2 were approved, presenting a coefficient of variation of 5.4% and 5.4%, respectively, however, sample FM3 failed, not meeting the evaluation criteria of the test presenting 14 capsules outside the  $\pm 10\%$  variation limit. Samples FM2 and FM3 were approved in the disintegration test, presenting a time lower than the pharmacopoeial specification with an average value of  $8.6 \pm 2.3$  and  $14.5 \pm 2.3$ , respectively. The FM1 sample did not pass the disintegration test, with the opening of the capsules close to the time limit of 30 min. The dosage was performed using the average weight of 20 capsules, the results found varied between 99.5-129.13%, obtaining FM2 values above those recommended by the American Pharmacopoeia (90-110%). None of the studied samples met the specifications for the dose uniformity test and, therefore, all of them failed. From the tests carried out, no batch would be suitable for consumption by animals, as they are not within the ideal parameters that guarantee the safety and quality of medicines. Therefore, it is expected that this study will instigate scientists in the analytical regulatory and veterinary fields to develop new research so that the necessary demands ensure the quality of veterinary drugs are increasingly met.

Keywords: Proton Pump Inhibitors. Quality control. Good handling practices.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Dados populacionais de animais no Brasil.....	20
Figura 2. Diferentes tamanhos de cápsulas de gelatina. ....	24
Figura 3. Estrutura molecular do omeprazol. ....	24
Figura 4. Mecanismo de ação de fármacos que agem no trato gastrointestinal (TGI). ....	25
Figura 5 - Cápsulas de omeprazol 2mg das três diferentes farmácias. ....	32
Figura 6 Curva de Calibração do Omeprazol. ....	38
Figura 7. Análise da variância. ....	39
Figura 8. Gráficos de Resíduos.....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critério de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas cápsulas em dose unitária. ....	28
Tabela 2. - Termos e expressões para o cálculo do Valor de aceitação (VA) .....	30
Tabela 3 - Descrição das cápsulas de omeprazol.....	31
Tabela 4 - Avaliação da determinação de peso.....	35
Tabela 5 - . Resultados do tempo de desintegração em água das cápsulas de omeprazol 2mg das amostras FM2 e FM3 utilizando água como meio de desintegração. ....	36
Tabela 6- Resultados do tempo de desintegração das cápsulas de omeprazol 2mg da amostra FM1 utilizando HCl 0,1 M como meio de desintegração.....	37
Tabela 7 – Repetibilidade e precisão intermediária do método analítico para análise do omeprazol 2mg. ....	39
Tabela 8 - Exatidão em três diferentes níveis para teor Omeprazol .....	40
Tabela 9 - Avaliação do teor das cápsulas de omeprazol 2mg. ....	41
Tabela 10- Análise da uniformidade de dose das cápsulas de omeprazol 2mg para 10 unidades. ....	42
Tabela 11 - Análise da uniformidade de dose das cápsulas de omeprazol 2mg para 30 unidades. ....	43

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Avaliação do peso das cápsulas da amostra FM1. ....	33
Gráfico 2 - Avaliação do peso das cápsulas da amostra FM2. ....	33
Gráfico 3- Avaliação do peso das cápsulas da amostra FM3. ....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

° / Grau

% / Porcentagem

°C / Grau Celsius

µg/ Micrograma

CFF / Conselho Federal de Farmácia

ANVISA / Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ABINPET / Associação Brasileira de Indústria de Produtos para Animais de Estimação

BPM/ Boas Práticas de Manipulação

BPMPV / Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinário

FM / Farmácia Magistral

g / Grama

IBP / Inibidores da Bomba de Prótons

IFA / Insumo farmacêutico ativo

IN / Instrução Normativa

Kg / Quilograma

L1 / Limite de Aceitação 1

L2 / Limite de Aceitação 2

M / Molar

MAPA / Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

mg / Miligramas

ml / Mililitros

nm / Nanômetro

pH / Potencial hidrogeniônio

RDC / Resolução da Diretoria Colegiada

TGI / Trato Gastrointestinal

UV / Ultravioleta

VA / Valor de Aceitação

VO / Via Oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	17
2.1 OBJETIVO GERAL .....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	18
3.1 FARMÁCIA MAGISTRAL E CONTROLE DE QUALIDADE.....	18
3.2 PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO .....	20
3.3 CÁPSULAS .....	22
3.4 OMEPRAZOL .....	24
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	27
4.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO .....	27
4.2 MATERIAL.....	27
4.2.1 Matérias-primas .....	27
4.2.2 Equipamentos e vidrarias .....	27
4.3 MÉTODOS .....	27
4.3.1 Descrição .....	27
4.3.2 Determinação de Peso.....	27
4.3.3 Desintegração.....	28
4.3.4 Doseamento .....	28
4.3.4.1 Aplicabilidade do método analítico .....	28
4.3.4.1.1 Linearidade .....	29
4.3.4.1.2 Precisão .....	29
4.3.4.1.3 Exatidão .....	29
4.3.4.2 Doseamento .....	29
4.3.5 Uniformidade de doses unitárias.....	29
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	31
5.2 Determinação de peso .....	32
5.3 Desintegração.....	36
5.4 Doseamento.....	37
6.5 Uniformidade de dose unitária .....	42
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	45
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46

## 1 INTRODUÇÃO

As farmácias com manipulação são estabelecimentos de saúde com crescimento considerável nos últimos anos, fato este que pode ser explicado pelo aumento da busca por medicamentos personalizados, com formas farmacêuticas e doses mais adequadas ao tratamento e à necessidade de cada indivíduo, aliado as especializações dos profissionais de saúde e a busca constante da melhoria de qualidade de vida dos seus pacientes (SANTANNA; FREITAS, 2016).

Um dos ramos que mais crescem atualmente na Farmácia com Manipulação é a produção de medicamentos veterinários. Este crescimento é fortemente influenciado pela possibilidade de um tratamento individualizado de acordo com as necessidades de cada animal, bem como, a adequação das formas farmacêuticas, garantindo a melhora da palatabilidade e principalmente o ajuste da dosagem. Além disso, a possibilidade de manipular medicamentos com insumos farmacêuticos ativos que não são mais comercializados, como o brometo de potássio, utilizado para a epilepsia idiopática em cães, porém proibido em humanos desde 1970, é um dos benefícios dos medicamentos manipulados (DAVIDSON, 2017).

Os medicamentos veterinários manipulados têm a sua qualidade e eficácia fiscalizadas e regulamentadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), que publicou em 2005 a Instrução Normativa (IN) 11/2005, que tem como principal objetivo as Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinário (BPMPV), garantindo produtos de qualidade reprodutível, eficazes e a segurança para os animais e meio ambiente (BRASIL, 2005b).

O controle de qualidade é definido como sendo um conjunto de análises que deverão ser feitas no ato do desenvolvimento e produção do medicamento, tendo por finalidade averiguar a qualidade tanto das matérias primas como do produto final, podendo-se evitar qualquer tipo de inconsistência durante o processo de fabricação. Consiste em ensaios físicos-químicos e/ou microbiológico que garantem o atendimento as especificações dos processos e produtos atribuindo qualidade e segurança de uso. Desse modo, as farmácias magistrais devem obter um sistema de garantia da qualidade que possibilite o seu funcionamento legal, como também, a eficácia e segurança dos seus produtos (ANJOS *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2020).

As cápsulas são as formas farmacêuticas mais prescritas na farmácia com manipulação veterinária. Apresentam inúmeras vantagens ao tratamento dos animais, como:

a facilidade de administração oral, mascaramento do sabor desagradável, ajuste de dose, formato que facilita a deglutição, além da possibilidade de um tamanho reduzido da cápsula, garantindo comodidade para o tutor. (KAUR; ARORA; KUMAR, 2019).

Entre os produtos com possibilidade de personalização encontra-se o omeprazol, que pode ser encapsulado para ajuste de dose e atendimento ao tratamento individualizado para os animais. Na veterinária, esse fármaco é bastante prescrito para a terapia de esofagite, úlceras gastroduodenais, como também o aumento do pH gastrointestinal de cães e gatos. No entanto, o omeprazol encontra-se disponível apenas na forma farmacêutica comprimidos palatáveis industrializados, o que dificulta o tratamento dos animais de pequeno porte (MCCORMARK *et al.*, 2020; BAPTISTA *et al.*, 2021).

Embora os produtos veterinários manipulados venham ganhando cada vez mais espaço e apresentem vantagens com relação ao medicamento industrializado, principalmente com relação ao ajuste de dose, observa-se que ainda não são a primeira opção de prescrição por parte dos médicos veterinários. Estudos mostram, que embora estes profissionais reconheçam os benefícios da terapêutica personalizada, utilizando os medicamentos manipulados, muitos ainda não confiam na eficácia e qualidade destes produtos (BENNETT, 2018).

Neste sentido, torna-se importante a avaliação da qualidade de medicamentos de uso veterinário, a partir de testes de controle de qualidade físicos químicos que demonstrem que os medicamentos manipulados em farmácias veterinárias atendem as especificações de qualidade, garantindo a segurança do uso e uma maior aceitação e prescrição destes produtos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a qualidade de cápsulas contendo omeprazol 2 mg manipuladas em três farmácias com manipulação veterinária na cidade de João Pessoa-PB.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar os aspectos macroscópicos;
- Determinar o peso médio das cápsulas de omeprazol manipuladas;
- Realizar Teste de Desintegração das cápsulas;
- Determinar teor de omeprazol através da Espectrofotometria no Ultravioleta (UV) para cada amostra avaliada;
- Determinar a Uniformidade de Dose das amostras.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 FARMÁCIA MAGISTRAL E CONTROLE DE QUALIDADE

Conforme a Resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 467 de 28 de novembro de 2007, que irá definir, regulamentar e estabelecer atribuições e competências do farmacêutico na manipulação de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos, define o termo farmácia como sendo um estabelecimento que tem por finalidade prestar assistência farmacêutica, orientações sanitárias individuais e coletivas, em locais onde tenha a manipulação e/ou dispensação de produtos farmacêuticos, sejam eles medicamentos ou cosméticos.

As farmácias magistrais vêm se mostrando cada vez mais importantes, mesmo diante de várias apresentações de medicamentos industrializados, pelo fato de ser possível a personalização do produto farmacêutico abrangendo as necessidades de cada paciente, seja com relação à dose ou até mesmo à forma farmacêutica (COSTA *et al.*, 2021). Atualmente, segundo os dados disponíveis pelo CFF, existem 8.506 farmácias com manipulação e/ou homeopatia registradas no Brasil (BRASIL, 2021d).

Sendo assim, a ANVISA observou a necessidade da adoção de normas que pudessem garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos manipulados. E no ano 2000 publicou a primeira RDC Nº 33 que regulamentava as boas práticas de manipulação em farmácias e seus anexos, além disso, a agência começou a exigir um laboratório ou área de controle de qualidade, que seja possível a realização de testes de qualidade das matérias-primas e medicamentos manipulados. Em seguida, foi publicada a RDC Nº 354/2003 para definir os critérios mínimos para a manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico de uso interno. Porém, ainda existiam falhas e na busca de saná-las foi publicada a RDC Nº 214/2006 que se preocupava ainda mais com o controle de qualidade, trazendo em seu texto exigências de garantia da rastreabilidade dos produtos manipulados, capacitação dos operadores, qualificação dos fornecedores, controle da matéria prima e o controle dos processos de manipulação (BRASIL, 2000e; BRASIL, 2003f; BRASIL, 2006g).

Na busca por aperfeiçoar as normas para a produção de medicamentos magistrais, a ANVISA, em 08 de outubro de 2007, publicou a RDC nº 67 que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, revogando a RDC 214 de 2006, e reunindo requisitos mínimos para que possa ser realizado as preparações magistrais e oficiais, que vai desde a planta do estabelecimento a atenção farmacêutica. (BRASIL, 2007a).

O termo controle de qualidade pode ser definido, como sendo um conjunto de normas que visam garantir a produção de medicamentos e correlatos que satisfazem nos quesitos de aspectos físicos, teor, pureza, eficácia e inocuidade (BRASIL, 2019f).

A produção de medicamentos necessita estar intimamente ligada ao controle de qualidade, aplicando-se desde a escolha do fornecedor da matéria-prima, como também, no controle das áreas de armazenamento, produção, capacitação dos manipuladores e sua distribuição, podendo ser ela como insumo ou produto acabado, além disso, deve-se manter o controle das embalagens, pois podem acarretar em contaminações para o produto farmacêutico a qual será inserida (MARTÍNEZ; HERREMOS; ROSALES, 2020).

Para garantir a eficácia e segurança dos pacientes que vier utilizar medicamentos deve-se realizar testes de controle de qualidade, como por exemplo: desintegração, peso médio, teor e uniformidade de conteúdo para verificar se estão dentro das especificações exigidas pelos órgãos regulamentadores. Quando é feita a comparação de medicamentos industrializados e manipulados é possível verificar uma maior variação nos manipulados, devido a vários fatores, como por exemplo quando se tem uma baixa concentração de ativo e por ser um processo manual de encapsulamento, já que na indústria por ser automatizado obtém uma maior sensibilidade (PIRES *et al.*, 2017).

Na pesquisa e desenvolvimento de um medicamento, a estabilidade do produto é um ponto fundamental e por mais que pareça uma atividade simples na maioria das vezes pode ser um fator limitante para o lançamento de novos fármacos. Ao garantir estabilidade ao um medicamento pode-se compreender que ele irá manter suas características físicas, químicas, toxicológicas, microbiológicas e terapêuticas durante todo o prazo de validade, nesse sentido também fica implícito a qualidade e garantia da segurança (AUCAMP; MILNE, 2019).

Estabelecer controle de qualidade em farmácias magistrais é conseguir diminuir riscos de produção, contaminações cruzadas, e as variações dos processos. Estes métodos devem ser dinâmicos no quesito de atualizações e melhorias, na busca constante de estar sempre proporcionando o melhor aos consumidores (DEIDDA *et al.*, 2018).

Atualmente, com o aumento da adoção de animais de estimação e os seus devidos cuidados, houve o aumento gradativo de farmácias magistrais veterinárias, devido a possível personalização dos medicamentos de acordo com a espécie, facilitando o tratamento dos *pets* e evitando intoxicações por altas dosagens e/ou deixar de fazê-lo por não ter uma forma farmacêutica adequada para o mesmo (LIMA *et al.*, 2019).

Com o intuito de garantir qualidade nos medicamentos veterinários, o MAPA órgão a qual é responsável pelo registro, regulamentação e fiscalização de produtos de uso animal,

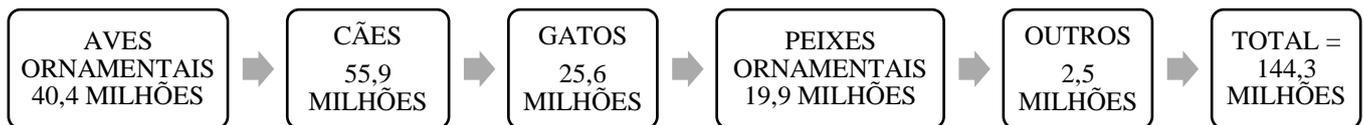
publicou em 2005 a primeira IN elencando as Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinário (BPMPV) (BRASIL, 2005b).

A publicação da IN 11/2005 foi um recurso a qual o MAPA utilizou para que se seguissem requisitos para as preparações magistrais de uso veterinário. Assim, mostrando-se preocupado com a saúde animal e com a saúde pública. Foi a partir dela que as farmácias veterinárias começaram a ter obrigatoriedade de um controle de qualidade. Como também a presença do profissional farmacêutico, sendo responsável pela produção e controle da mesma (BRASIL, 2005.b).

### 3.2 PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

Os animais de companhia têm cada dia mais ganhando novos lares e laços afetivos diante das famílias brasileiras, sendo difícil classificar até onde vai a relação entre o homem e o animal (COSTA; FERREIRA, 2018). Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação –ABINPET- (2021), tem-se aproximadamente 144 milhões de animais de estimação no Brasil (Figura 1).

Figura 1. Dados populacionais de animais no Brasil



FONTE: Adaptado (ABINPET, 2021)

Com o intuito da busca pelo bem-estar animal, o homem foi implementando cada dia mais técnicas de cuidado com o mesmo. Sendo a farmácia magistral veterinária uma maneira de levar comodidade ao animal, devido a possibilitar, quando necessário, um tratamento adequado a sua espécie, de forma a personalizar o seu produto veterinário (LIMA *et al.*, 2019).

Pode-se definir produto veterinário como sendo qualquer substância de natureza química, biológica, biotecnológica ou preparados em farmácias magistrais. Que seja possível cuidar e preservar a saúde animal. Ficando incluso os medicamentos, produtos de higiene e desinfetantes apropriados para o conforto dos *pets* (BRASIL, 2004i)

Produtos veterinários que irão auxiliar no diagnóstico, tratamento, produção de alimentos e/ou de impacto na saúde pública devem passar por uma série de procedimentos que garantam qualidade em todo o processo de produção, e para que este produto seja

comercializado deverá obter registro no MAPA, que quando aprovado terá validade de 10 anos, podendo ser renovado (BRASIL, 2016j). Sendo assim, ficam isentos de registro os produtos exclusivos de embelezamento, materiais cirúrgicos, areia para micção, acessórios e brinquedos (BRASIL, 1999l).

Outro produto veterinário isento de registro são os manipulados, sendo eles manipulados por um farmacêutico, o qual é responsável desde a pesquisa e desenvolvimento, produção e controle de qualidade, sempre respeitando as BPMPV (BRASIL, 2009m).

Farmacêuticos veterinários são profissionais graduados em farmácia, mas que diferentemente do convencional, não atendem humanos. A especialização de farmacêutico veterinário não é novidade no Brasil e no mundo, porém, ainda são raros os profissionais que possuem uma pós-graduação nesta área. Para trabalhar com o público *pet*, se faz necessário capacitar-se, com o intuito de ter uma compreensão clínica e garantir um atendimento adequado (ALPI *et al.*, 2020).

Ainda é frequente a utilização de medicamentos de uso humano nos animais, porém o farmacêutico veterinário na farmácia comunitária ainda não é uma realidade na sociedade e tampouco, ainda, é discutido nas grades curriculares sobre doenças que mais acometem em animais de companhia e farmacoterapia comparativa, por mais que os tutores busquem atendimento nas drogarias. Neste sentido, torna-se fundamental o trabalho interdisciplinar entre o farmacêutico e o médico veterinário (THEBERGE; SEHGAL, 2016).

Alguns medicamentos produzidos pelas indústrias farmacêuticas foram retirados do mercado por não terem segurança para o uso humano. No entanto, alguns destes são as únicas alternativas para tratamentos de algumas espécies, exemplo a cisaprida que era utilizada para problemas gástricos, entretanto, estava causando arritmias cardíaca em humanos e teve seu registro cancelado. Porém, esta é a única alternativa segura e eficaz para o tratamento de megacolon ou constipação crônica em gatos e devido a isso encontra-se disponível apenas o medicamento manipulado. Evidenciando a importância que a farmácia magistral tem na saúde dos animais (DAVIDSON, 2017).

Na farmácia de manipulação veterinária a responsabilidade técnica é do farmacêutico, no entanto, pode existir, mesmo que não obrigatória, a presença do médico veterinário, sendo as atividades destes dois profissionais bem descritas e estabelecidas, almejando, cada um em sua especialidade, o mesmo propósito que é a saúde dos animais. Fica a encargo do farmacêutico a gestão técnica, preparação dos produtos farmacêuticos e controle de qualidade das mesmas, como também, a avaliação das prescrições em conjunto

com o veterinário, que é o responsável legal pelo diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças em animais (BRASIL, 2005b; MCDOWELL *et al.*, 2017).

O farmacêutico é o profissional regulamentado e habilitado para a produção de medicamentos, seja de escala industrial ou de farmácias magistrais de uso humano e veterinário. No entanto, uma pesquisa publicada mostrou que apenas 47% de médicos veterinários acreditam que os farmacêuticos têm conhecimento e habilidade para a produção de medicamentos de uso animal, em controvérsia, 72% dos clientes entrevistados acreditam que o profissional farmacêutico tem competência para executar os processos de produção de produtos veterinários. Ainda nesse artigo, os médicos veterinários expuseram que se sentiriam mais confortáveis em prescrever medicamentos manipulados quando pudessem obter algum artifício em que pudessem confiar (BENNETT, 2018).

Embora existam muitas tecnologias no desenvolvimento de medicamentos, ainda são evidentes os desafios que a dose e palatabilidade que os medicamentos industrializados de uso veterinário trazem na sua administração, principalmente quando é feita pelos tutores. Desta forma, fica demonstrado a importância da farmácia magistral e como o farmacêutico poderá contribuir para a adesão ao tratamento do animal, personalizando a dose de acordo com o necessário e adequando a forma farmacêutica, sem prejuízos a farmacotécnica e/ou farmacocinética, podendo ser soluções, suspensões, biscoitos, cápsulas e outras (BENNETT,2018).

### 3.3 CÁPSULAS

A via de administração mais utilizada é a via oral, sendo as cápsulas e comprimidos as formas farmacêuticas tradicionalmente mais conhecidas. Deve-se isso por inúmeras vantagens que estas formas podem proporcionar, como por exemplo: baixo custo, dosagem precisa, indolor, facilidade e segurança de administração e mascaramento de sabor dos ativos (LAFFEUR; KECKEIS, 2020).

Segundo Aulton e Taylon (2013), pode-se definir cápsulas, dentro do contexto farmacêutico, como sendo um invólucro feito de gelatina e/ou outro material, que seja conveniente ao organismo humano e/ou animal, que ao ser preenchido com o medicamento pode ser chamada de forma farmacêutica. As cápsulas podem ser classificadas em dois tipos, sendo elas, as “moles” de uma só parte e as cápsulas “duras” que possuem uma tampa, a parte pequena, e um corpo, sendo a parte maior.

O invólucro de gelatina é o que mais prevalece na obtenção de cápsulas, pensando em manter a sua integridade, as cápsulas devem ficar armazenadas em locais que garantam

uma unidade, na faixa, de 12-16%, com intuito de não gerar nenhuma deformação ou deterioração. Além disso, as cápsulas duras podem ser preenchidas por comprimidos, grânulos, pós, *pellets*, semissólidos e soluções oleosas, sendo os pós os mais utilizados para este processo (GULLAPALLI; MAZZITELLI, 2017).

Por mais que os invólucros de gelatina sejam ainda os mais utilizados, existem diversos estudos em andamento para a substituição da gelatina por alginato, carragenina e celulose. Porém, ainda existem dificuldades para obtenção das cápsulas a partir destes outros insumos, como por exemplo os invólucros feitos de carragenina mostraram maior dificuldade de desintegração em comparação com as convencionais feitas de gelatina. Além disso, os invólucros feitos de alginato precisam ser reticulados com um outro agente para que possa formar um gel rígido (FAUZI *et al.*, 2021).

O processo de encapsulamento na farmácia de magistral é uma operação simples, porém deve-se manter um controle em alguns parâmetros, como por exemplo: a homogeneidade e o fluxo dos pós. Quando é feita a comparação entre cápsulas e comprimidos, é notório que as cápsulas são as de mais fácil obtenção, levando em consideração em que a produção de comprimidos necessita de uma maior quantidade de excipientes para garantir desintegração e dissolução, como também, alguns ativos necessitam passar por granulação, seca ou úmida, e revestimento, deixando o processo mais demorado e com um maior custo (WAGNER *et al.*, 2018).

Existem diferentes tamanhos de cápsulas, sendo 00 a maior e 5 a menor, no momento da pesagem dos pós deve-se fazer a escolha de qual invólucro deverá utilizar, com base na densidade dos pós, compressibilidade e o tipo de material de preenchimento. Na veterinária dar-se preferência em utilizar a cápsula de número 5, também conhecida como petcaps (FIGURA 2), devido ser um tamanho menor proporciona ao tutor facilidade de administração e ao *pet* tem uma deglutição facilitada. Além disso, é vantajoso para as farmácias utilizarem esta cápsula devido necessitar de menos excipientes e é uma ótima escolha para medicamentos com uma baixa concentração (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; I9 MAGISTRAL, 2021).

As cápsulas duras de gelatina de liberação imediata são a segunda forma farmacêutica mais utilizada, ficando atrás apenas para os comprimidos. Na farmácia com manipulação veterinária é a forma farmacêutica mais prescrita. Porém, a indústria farmacêutica tem-se empenhado e desenvolvido novos sistemas de liberação de fármacos, sendo possível limitar e guiar o local do corpo ao qual o medicamento tenha que promover sua atividade. Sendo assim, as cápsulas de liberação prolongada e o material de

preenchimento revestido são formas de garantir o efeito desejado (VASVÁRI *et al.*, 2018; KADRI, 2019).

Figura 2. Diferentes tamanhos de cápsulas de gelatina.

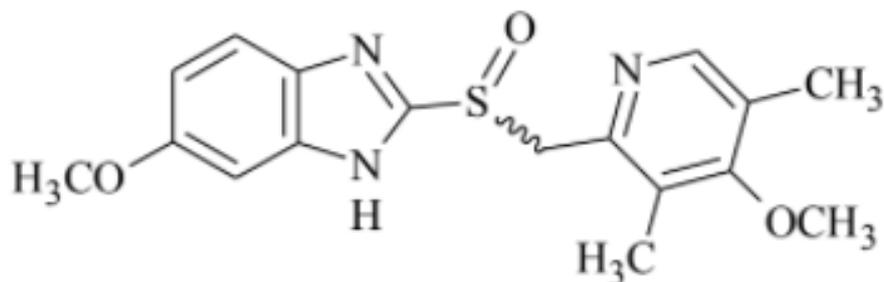


FONTE: I9 MAGISTRAL, 2021

### 3.4 OMEPRAZOL

O omeprazol (Figura 3) é um inibidor da bomba de prótons (IBP) que age inibindo a enzima  $H^+/K^+$  ATPase (Figura 4) e por consequência vai promover uma diminuição na secreção de ácido gástrico no estômago. Este pró-fármaco é muito utilizado em cães, gatos e equinos, principalmente, para o tratamento de úlceras e aumento do pH gástrico (CERRI *et al.*, 2020). Frequentemente, é utilizado uma dose de 0,7mg/kg por VO para cães, cavalos e gatos e para via intravenosa (IV), em equinos, de 0,2 – 0,5 mg/kg (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017).

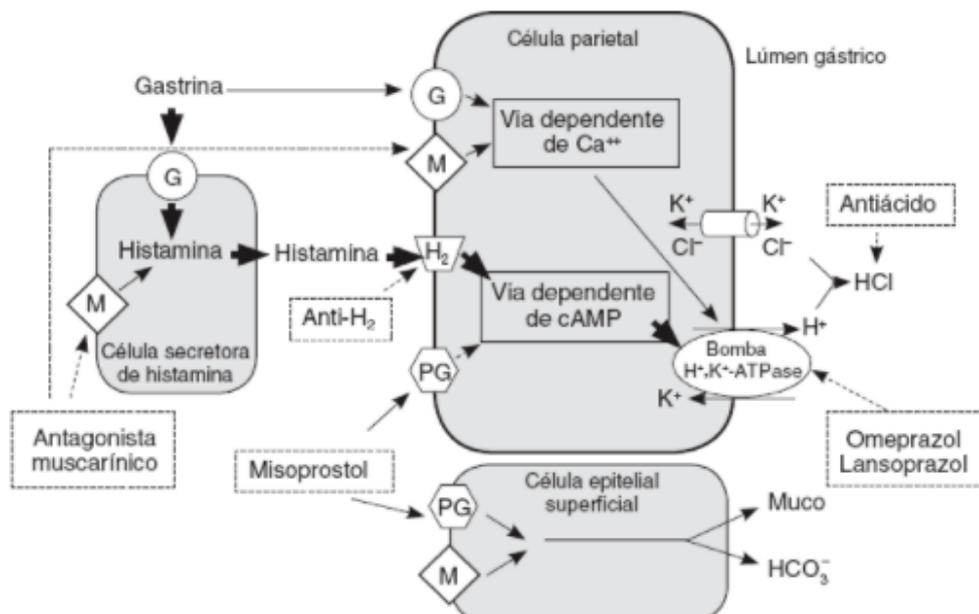
Figura 3. Estrutura molecular do omeprazol.



FONTE: (BRASIL, 2019h)

Os IBPs são pró-fármacos considerados bases fracas, que em pH neutro são inativos, desse modo, sua forma ativa é a sulfenamida, que irá ligar-se à bomba de  $H^+/K^+$  ATPase irreversivelmente, a fim de impossibilitar a produção do ácido clorídrico. Este medicamento possui uma meia vida curta, porém de absorção rápida. No momento de sua preparação tem-se preferência por formulações de VO em apresentações tamponadas ou com revestimento entérico. Com a intenção de garantir que o pH gástrico não venha a degradar o medicamento antes mesmo de ser absorvido no intestino e assim ter plena eficácia (BAPTISTA *et al.*, 2021).

Figura 4. Mecanismo de ação de fármacos que agem no trato gastrointestinal (TGI).



FONTE: SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2017.

Além disso, em algumas hipóteses de estudos apontam que equinos não alimentados poderiam ter um biodisponibilidade maior do omeprazol, porém, foi testado com cavalos que tinham sido alimentados com pouca ração e a biodisponibilidade foi a mesma (WISE *et al.*, 2020).

O omeprazol é um medicamento de grande importância clínica, humana e veterinária, para doenças do TGI, como as úlceras gástricas e duodenais. Em uma pesquisa clínica realizada com cápsulas de omeprazol 10mg em cães, em estudo do tipo randomizado, cego e cruzado em duas vias, foram observados resultados positivos em seus testes podendo afirmar rápida ação do omeprazol e sua eficácia de uso oral (1mg/kg). Este medicamento

age na redução do ácido gástrico, inibindo a bomba de  $H^+/K^+$  ATPase no final do seu estágio de produção. Dessa forma, foi possível avaliar o aumento do pH intragástrico dos cachorros participantes, conseguindo obter um  $pH > 3$  já no segundo dia de tratamento (GAIER *et al.*, 2021).

Por mais que tenha importância clínica, infelizmente existem inúmeras prescrições irresponsáveis por parte de médicos e médicos veterinários. Pesquisas clínicas feitas recentemente mostraram o aumento de efeitos adversos, como vômitos e diarreia em cães e gatos que utilizaram os IBPs a longo prazo. Além disso, é recomendado quando utilizado em um período maior ou igual a quatro semanas que seja feito o desmame para evitar um efeito contrário e venha ter uma hipersecreção gástrica (MARKS *et al.*, 2018).

Um estudo publicado em 2020 expôs sobre duas classes de fármacos mais receitados para ulceração gastrointestinal e esofagite que acometem em gatos. Foi feita uma comparação clínica entre os antagonistas do receptor histamínico ( $H_2$ ), como exemplo a ranitidina, e os IBPs e o representante escolhido da classe foi o omeprazol. O resultado dessa pesquisa apontou que apenas o omeprazol foi capaz de suprimir a secreção gástrica, a ponto de conseguir bater as metas de tratamento para úlceras duodenais (RYAN *et al.*, 2020).

Além disso, Baptista e colaboradores (2021), publicaram também uma comparação com os IBPs e os antagonistas do receptor  $H_2$ , o anti-histamínico utilizado foi a famotidina. Nesse estudo os IBPs mostraram-se sendo mais eficazes no aumento do pH gástrico de cães e gatos e recomendam a preferência pela utilização dos IBPs frente aos antagonistas do receptor  $H_2$ .

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Todos os experimentos foram realizados no Laboratório Multidisciplinar VIII da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança FACENE/FAMENE. Os testes foram feitos em cápsulas de omeprazol 2mg obtidas em três diferentes farmácias com manipulação veterinária da cidade de João Pessoa-PB, nomeadas de FMI, FM2 e FM3.

### 4.2. MATERIAL

#### 4.2.1 Matérias-primas

Água purificada; cápsulas de omeprazol 2 mg FM1; cápsulas de omeprazol 2 mg FM2; cápsulas de omeprazol 2 mg FM3; Omeprazol (Purifarma®, São Paulo, Brasil); Ácido clorídrico (Dinâmica®, São Paulo, Brasil); Hidróxido de sódio (Dinâmica®, São Paulo, Brasil).

#### 4.2.2 Equipamentos e vidrarias

Sistema de Osmose reversa (Water essence C-13, Taiwan, China); Balança analítica (BEL Engineering®, Monza, Itália); Desintegrador (Ethiktechnology L300, São Paulo, Brasil), Espectrofotômetro (Phox UV12, Campo Largo, Brasil); Banho ultrassônico (Eco-sonics Eletrônica, São Paulo, Brasil), balão de fundo chato 100ml; balão volumétrico 10ml; gal; pistilo; proveta 10 mL; vidro de relógio.

### 4.3 MÉTODOS

#### 4.3.1 Descrição

As amostras de cápsulas 2mg de omeprazol FM1, FM2 e FM3 foram avaliadas com relação ao aspecto e às características físicas das matérias-primas de cada formulação em estudo.

#### 4.3.2. Determinação de Peso

Para determinar o peso das amostras foram pesadas, individualmente, em balança analítica, 20 unidades de cápsulas de omeprazol. Após a pesagem, removeu-se o conteúdo de cada cápsula e os invólucros foram limpos e pesados, individualmente. Em seguida,

realizou-se o cálculo do peso médio a partir do somatório de todos os pesos do conteúdo das cápsulas. Para que os resultados fossem considerados aprovados, foram adotados os limites de aceitação descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (Tabela 1). De acordo com a especificação farmacopeica é permitido, no máximo, que duas cápsulas estejam fora dos limites de variação, desde que nenhuma unidade esteja acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2019h).

Tabela 1. Critério de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas cápsulas em dose unitária.

<b>FORMA FARMACÊUTICA EM DOSE UNITÁRIA</b>	<b>PESO MÉDIO</b>	<b>LIMITE DE VARIAÇÃO</b>
Cápsulas duras e moles, cápsulas	Menos de 300 mg	± 10 %
vaginais	MAIS DE 300 mg	± 7,5 %

Fonte: Adaptado (BRASIL, 2019h)

#### 4.3.3 Desintegração

Para a realização do teste utilizou-se um número de seis cápsulas, as quais foram submetidas ao aparelho de desintegração. Adicionou-se uma cápsula em cada tubo da cesta do desintegrador, utilizando como líquido de imersão a água ou solução de HCl 0,1 M, de acordo com a necessidade das amostras em estudo, na temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$ . Foram considerados desintegrados invólucros com fragmentos que ultrapassaram a malha da cesta ou que apresentaram apenas fragmentos moles em um tempo máximo de 45 minutos para água e 60 minutos em HCl (BRASIL, 2019h).

#### 4.3.4 Doseamento

Para a determinação do teor de omeprazol foi utilizado método de quantificação por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (UV) (MORE *et al.*, 2016).

##### 4.3.4.1 Aplicabilidade do método analítico

Foi realizada a aplicabilidade do método analítico através da validação parcial do método de quantificação de omeprazol 2mg, de acordo com as especificações da RDC N° 166/2017, da ANVISA, que dispõe da validação dos métodos analíticos, através da avaliação dos parâmetros de linearidade, precisão e exatidão.

#### 4.3.4.1.1 Linearidade

A linearidade do método foi avaliada a partir de três curvas autênticas nas concentrações de 9,0; 12,0; 15,0; 18,0; 20,0 µg/mL. Para cada curva, foi preparada uma solução estoque. A partir de cada uma das soluções foram preparadas diferentes concentrações por diluição. Os resultados foram obtidos a partir da regressão linear dos mínimos quadrados.

#### 4.3.4.1.2 Precisão

Foram avaliados os níveis de repetibilidade e precisão intermediária. Para avaliar a repetibilidade foram avaliadas seis determinações de concentração analítica correspondente a 100%. As amostras foram preparadas no mesmo dia e analisadas em um curto intervalo de tempo e nas mesmas condições analíticas.

Para a precisão intermediária as análises foram realizadas, em dois dias diferentes, seis determinações na concentração analítica correspondente a 100%. Para cada dia as amostras foram preparadas pelo mesmo analista e analisada em um curto período de tempo.

#### 4.3.4.1.3 Exatidão

A exatidão foi realizada através da análise de nove determinações para três concentrações diferentes, contemplando a faixa de trabalho dos métodos. Foram utilizadas concentração baixa (80%), média (100%) e alta (120%), com três replicatas para cada.

#### 4.3.4.2 Doseamento

Para a realização do teste, pesou-se o equivalente ao peso médio do conteúdo de vinte cápsulas para cada amostra em estudo. A massa pesada foi transferida para um balão volumétrico de 10mL e solubilizado com solução de NaOH na concentração de 0,1 M. A amostra foi diluída até uma concentração de 15µg/mL, sendo quantificada, em seguida, no espectrofotômetro UV no comprimento de onda de  $\lambda = 305\text{nm}$ . Preparou-se uma solução de padrão analítico de omeprazol na mesma concentração. Os testes foram realizados em triplicata para as amostras obtidas nas diferentes farmácias. Os limites de aceitação para aprovação do teor das cápsulas utilizado no estudo foram de 90-110%.

#### 4.3.5 Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias foi avaliada pelo método da Uniformidade de conteúdo. Para o teste foram separadas 30 cápsulas de omeprazol para cada amostra em

estudo FM1, FM2 e FM3. Inicialmente, 10 cápsulas foram submetidas, individualmente, a determinação do teor, utilizando a metodologia do doseamento (item 4.3.4). Após o ensaio, foi realizado o cálculo do teor de cada cápsula, utilizando o resultado do padrão analítico de omeprazol na mesma concentração. Os dados serão expressos em porcentagens (%) de teor. Em seguida, foi calculado o Valor de Aceitação (VA) a partir da Equação 1, onde os termos e expressões utilizadas estão descritas na Tabela 2.

$$VA = |M - \bar{x}| + k \cdot s \text{ (Equação 1)}$$

Tabela 2. - Termos e expressões para o cálculo do Valor de aceitação (VA)

Variável	Definição	Condições	Valores
X	Média dos conteúdos individuais (x1, x2,..., xn), expressa como porcentagem da quantidade declarada.		
n	Número de unidades testadas		
K	Constante de aceitabilidade	Se n = 10, então k = Se n = 30, então k = Se 98,5% ≤ X	2,4 2,0
M a ser utilizado quando T ≤ 101,5 (caso 1)	Valor de referência	≤ 101,5%, então Se X < 98,5%, então	M = X (VA = ks) M = 98,5% (VA = 98,5 - X + ks)
L1	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		L1 = 15,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
L2	Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M utilizado nos cálculos do valor de aceitação.	Nenhum resultado individual é menor que (1 - L2 × 0,01)M ou maior que (1 + L2 × 0,01)M	L2 = 25,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual

Fonte: Brasil, 2019.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da qualidade de medicamentos é essencial para a garantia da eficácia, segurança e qualidade das cápsulas obtidas em farmácias com manipulação. Indicando assim, se o processo de manipulação foi realizado de forma padronizada e com qualidade reprodutível (TEIXEIRA *et al.*, 2016).

As cápsulas de omeprazol 2mg, obtidas em três farmácias com manipulação veterinária de João Pessoa-PB, foram submetidas a diferentes testes físico-químicos para a avaliação de parâmetros de peso médio, uniformidade de dose unitária, doseamento, desintegração e dissolução. Os testes foram realizados no laboratório multidisciplinar VIII das Faculdades Nova Esperança, sob orientação da Profa. Dra. Elisana Afonso de Moura Pires.

### 5.1 Aspectos macroscópicos

Com relação ao aspecto, as cápsulas avaliadas apresentaram a descrição apresentada na Tabela 3 e observadas na Figura 5.

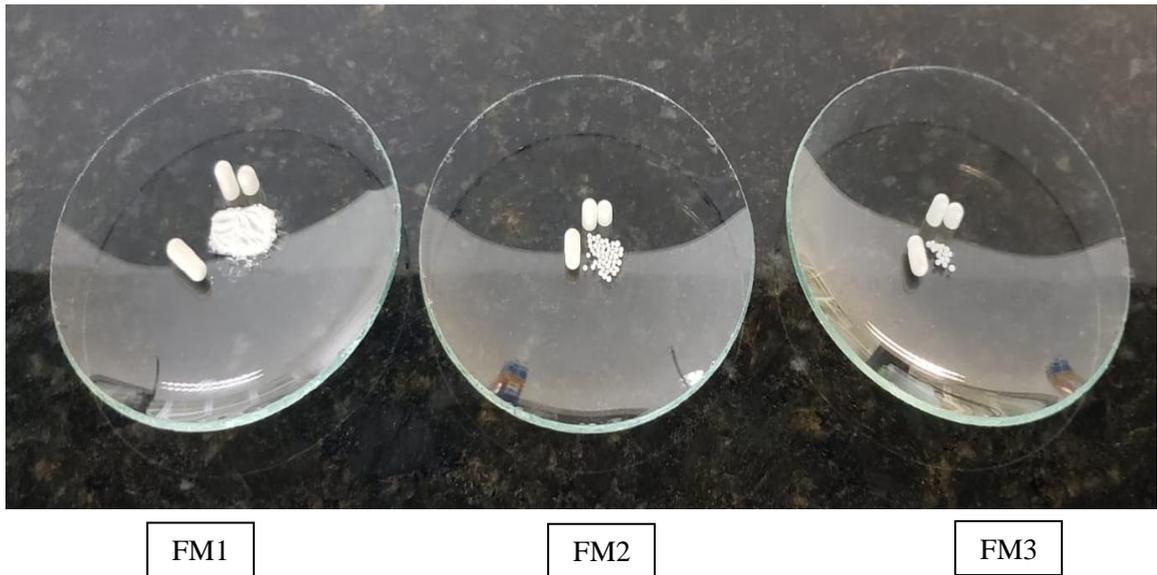
Tabela 3 - Descrição das cápsulas de omeprazol

	<b>Amostra FM1</b>	<b>Amostra FM2</b>	<b>Amostra FM 3</b>
<b>Invólucro</b>	Gelatinosa	Gelatinosa	Gelatinosa
<b>Tamanho da cápsula</b>	Número 4	Número 5	Número 5
<b>Cor da cápsula</b>	Branco opaco	Branco opaco	Branco opaco
<b>Matérias-primas da formulação</b>	Pó	<i>Pellets</i>	<i>Pellets</i>

Fonte: dados do autor

As cápsulas da FM1 foram manipuladas utilizando matérias-primas na forma de pó e encapsuladas em um invólucro de tamanho de número 4, sendo a maior cápsula quando comparada com as outras amostras. As cápsulas das amostras FM2 e FM3 foram formuladas utilizando matérias-primas na forma de *pellets*. De acordo com Cui e colaboradores (2020), os *pellets* com revestimento entérico são frequentemente utilizados para a produção de cápsulas de omeprazol, uma vez que a estabilidade do IFA é pH dependente, e o mesmo sofre degradação em meio ácido. Neste sentido, os *pellets* de omeprazol são a melhor escolha para a fabricação de cápsulas, uma vez que protegem o fármaco e permite a sua liberação e conseqüente absorção no intestino. O encapsulamento do IFA omeprazol na forma de pó, em cápsulas gastrorresistentes, é uma alternativa farmacotécnica para aumentar a estabilidade e evitar a degradação do IFA no pH ácido do estômago.

Figura 5 - Cápsulas de omeprazol 2mg das três diferentes farmácias.



Fonte: Dados do autor.

Analisando o conteúdo das cápsulas de FM2 e FM3 é possível observar que a amostra FM3 apresenta uma quantidade de *pellets* inferior quando comparada com a amostra FM2. Além disso as cápsulas da amostra FM2 apresentaram em sua composição uma pequena quantidade de pó branco. Comumente, são utilizados os *pellets* de omeprazol com dois graus de pureza diferentes de 8,5% e 10%, neste sentido, fatores de correção diferentes podem explicar a diferença no conteúdo das amostras. No entanto, calculando-se os diferentes fatores de correção para equivaler a dose, observa-se que a quantidade de *pellets* de FM2 é consideravelmente maior, sugerindo a adição de *pellets* inertes na manipulação.

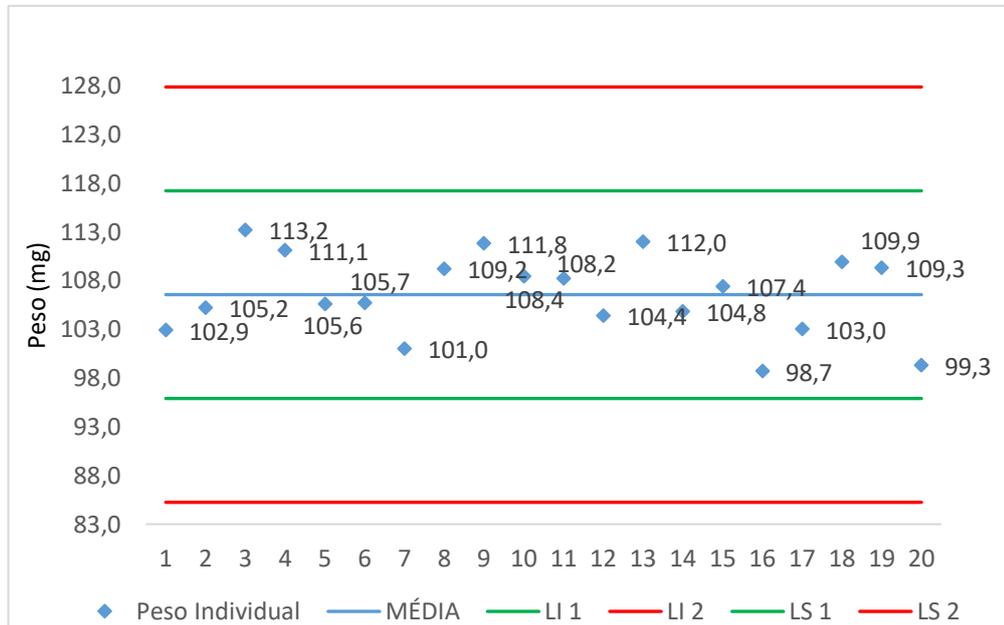
## 5.2 Determinação de peso

O teste de determinação de peso é importante para as formas sólidas orais, pois permite avaliar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, indicando uma padronização do processo e controle de qualidade de sua produção. Nas farmácias com manipulação esse teste mostra a eficiência da pesagem e no preenchimento de cápsulas. Desta forma, pode-se ter uma relação da quantidade de ativo encapsulado em cada cápsula e as alterações no teste sugerem desvios de qualidade podendo estar relacionado aos teores de ativo nas cápsulas produzidas em um determinado lote (MELO; PEREIRA; ANDRADE, 2019).

Os pesos individuais e os resultados encontrados no teste de determinação de peso das cápsulas de omeprazol 2mg das amostras FM1, FM2 e FM3, estão representados nos

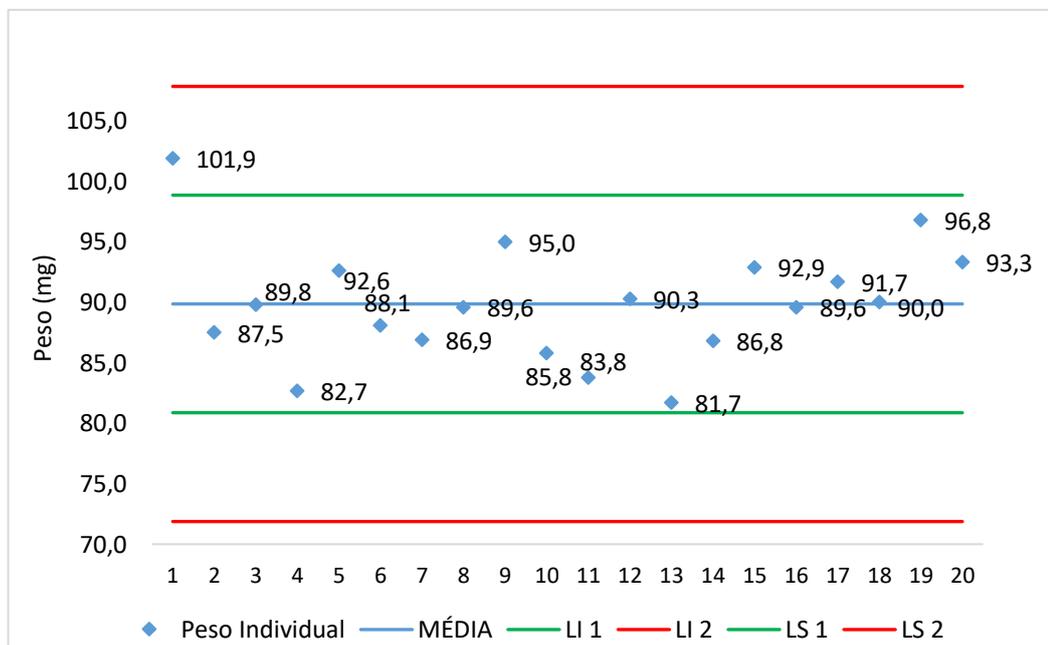
gráficos 1, 2 e 3, respectivamente. Os gráficos de Controle ou Carta de Controle são bastantes utilizado para demonstrar e auxiliar na percepção de dados estatísticos em uma faixa de controle aceitável. Um dos seus objetivos é mostrar a variação existente em um processo e averiguar se o mesmo está dentro de um padrão adequado (HENNING *et al.*, 2014).

Gráfico 1 - Avaliação do peso das cápsulas da amostra FM1.



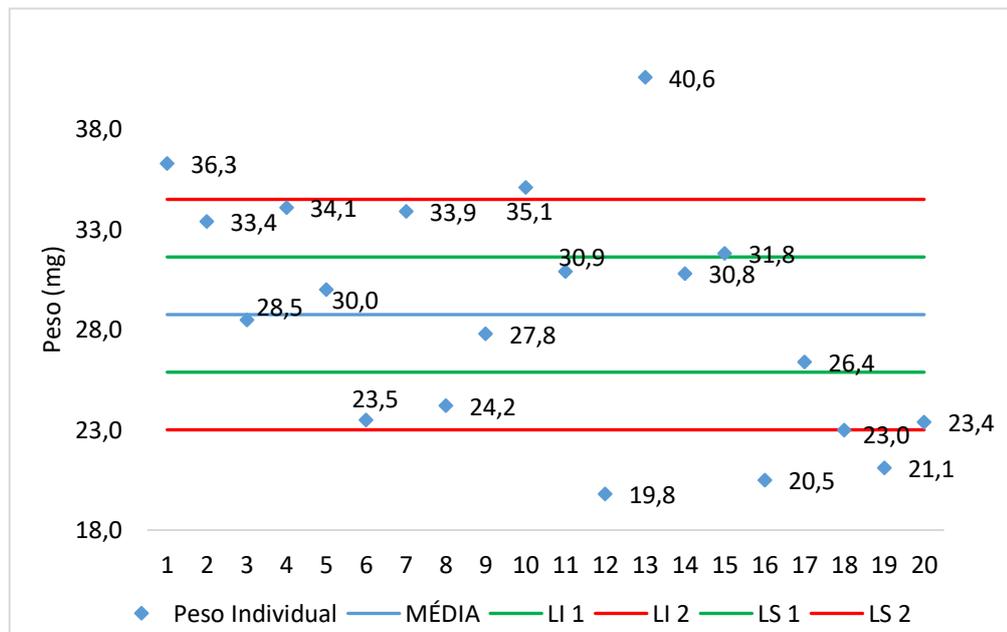
Fonte: dados do autor.

Gráfico 2 - Avaliação do peso das cápsulas da amostra FM2.



Fonte: dados do autor.

Gráfico 3- Avaliação do peso das cápsulas da amostra FM3.



Fonte: dados do autor.

Para a amostra FM1 os valores dos pesos variaram na faixa de 98,7 a 113,2 mg, com valor médio de 106,5 mg  $\pm$  4,21 e coeficiente de variação (CV) de 3,95%. Para a amostra FM2 os valores variaram de 81,7 a 101,9 mg, com valor médio de 89,8 mg  $\pm$  4,86 e CV= 5,41%. Para a amostra FM3 os valores dos pesos obtidos para as cápsulas variaram de 19,8 a 36,3 mg, com valor médio de 28,75 mg  $\pm$  5,88 e CV=20,45%.

As formulações das farmácias FM1 e FM2 estão dentro das especificações exigidas pela Farmacopeia Brasileira 6ªEd. (2019), portanto, foram aprovadas. A amostra FM1 não possui nenhuma cápsula fora da faixa de especificação (95,85 – 117,15mg), além disso, demonstrou ser a mais homogênea entre os pesos das cápsulas, por apresentar menor coeficiente de variação. Já a amostra FM2 apresentou apenas uma cápsula fora da faixa (80,85-98,82mg), apresentando valor de peso de 101,9 mg e coeficiente de variação maior que 5%. A amostra FM3 demonstrou uma maior variação de peso com CV= 20,45%, além disso, apresentou mais de duas cápsulas fora da faixa de especificação (25,87 – 31,62 mg), conseqüentemente, sendo reprovada no teste.

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2º Ed. (2012), o CV deve ser menor que 4%. Desta forma, para as amostras analisada apenas a FM1 apresentou DPR dentro da especificação permitida, como mostra a Tabela 4 obtendo um valor de 3,95. Nesse

sentido, os testes demonstraram que não houve um processo reprodutível de encapsulamento dos lotes. O pior CV encontrado foi da FM3 com o valor de 20,45%.

Tabela 4 - Avaliação da determinação de peso.

	<b>Amostra FM1</b>	<b>Amostra FM2</b>	<b>Amostra FM3</b>
<b>Peso Médio (mg)</b>	106,5	89,84	28,75
<b>Varição permitida (%)</b>	10	10	10
<b>Peso máximo permitido (mg)</b>	117,15	98,82	31,62
<b>Peso mínimo permitido (mg)</b>	95,85	80,85	25,87
<b>Desvio Padrão Relativo (%)</b>	3,95	5,41	20,45
<b>Número de unidades fora da faixa de especificação</b>	0	1	14
<b>Resultado</b>	Aprovado	Aprovado	Reprovado

Fonte: Dados do autor.

Dessa forma, pode-se interpretar que os valores encontrados, individualmente, da FM3 não se encontram em um padrão de peso médio, obtendo quase todas as cápsulas fora das faixas de especificação adquiridas, demonstrando assim uma variação no processo de pesagem e encapsulamento. Além disso, dentre as três farmácias a que apresentou um melhor padrão foi a FM1.

Muller e Moreira (2018) avaliaram, com base nos parâmetros da Farmacopeia Brasileira 5<sup>o</sup> Ed. (2010), a qualidade de cápsulas de omeprazol 20 mg. Sendo duas obtidas em farmácias com manipulação da cidade de Panambi-RS e duas amostras industrializadas. Os resultados obtidos para o teste de determinação de peso demonstraram que uma das farmácias de manipulação foi reprovada com três unidades fora da faixa e uma amostra industrializada com quatro unidades acima dos limites especificados. Além disso, os autores ressaltam a cautela na manipulação dos *pellets* de omeprazol, já que possuem partículas maiores que os pós e tendem a não ocupar espaços de forma uniforme nas cápsulas.

Para Pires e colaboradores (2017), os processos de encapsulamento das farmácias magistrais são mais sensíveis quando comparados com o processo da indústria, já que é automático. Sendo assim, por ser um processo manual de encapsulamento, as cápsulas produzidas nas farmácias com manipulação podem ter maior probabilidade de desvios de qualidade, principalmente para fármacos de baixa dosagem, levando à reprovações no teste de determinação do peso.

Outros fatores também podem influenciar na produção das cápsulas como, por exemplo, o tipo de material de fabricação do tabuleiro de encapsulamento e a não utilização

dos Processos de Operação Padrão (POP). O policloreto de polivinila (PVC) é um material utilizado para a produção dos tabuleiros e com o tempo pode desgastar-se, ficando irregular e podendo influenciar no processo final da produção cápsulas feitas por tabuleiros que não passem por manutenção. Além disso, por ser um processo manual, a não utilização por parte dos manipuladores do procedimento padrões relacionados ao processo de encapsulamento pode ser um fator capaz de induzir a erros (MATTE *et al.*, 2019).

### 5.3 Desintegração

O teste de desintegração permite averiguar se as cápsulas estão desintegrando-se dentro do tempo estimado. São aprovados neste teste, os lotes que quando testados não apresentam fragmentos de partículas na tela da cesta do desintegrador, com exceção dos fragmentos insolúveis de consistência mole e invólucros das cápsulas (BRASIL, 2019.h).

Dessa forma, foi avaliado o perfil de desintegração de seis cápsulas de cada lote no desintegrador de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira. Seguem abaixo os resultados encontrados na Tabela 5. Para as amostras FM1, FM2 e FM3 a desintegração ocorreu com tempo inferior a 45 min, atendendo ao tempo limite estabelecido para cápsulas na Farmacopeia Brasileira. As distinções entre os tempos encontrados podem estar relacionadas ao armazenamento das cápsulas, desde o seu recebimento, produção e dispensação das mesmas. Pois, a umidade existente nos locais de armazenamento pode influenciar os invólucros, com absorção de água, como também, a perda de água, causando ressecamento (SILVA; TORRES, 2020).

Tabela 5 - . Resultados do tempo de desintegração em água das cápsulas de omeprazol 2mg das amostras FM2 e FM3 utilizando água como meio de desintegração.

	<b>Tempo de desintegração (n=6)*</b>
<b>Amostra FM1</b>	8' ± 4,13
<b>Amostra FM2</b>	14'35" ± 3,24
<b>Amostra FM3</b>	10'47" ± 1,68

\*Valores médios ± desvio padrão

Fonte: Dados do autor.

Para a amostra FM1, como a matéria-prima omeprazol apresenta-se na forma de pó, para garantir a estabilidade do ativo é necessário que a cápsula utilizada para a administração seja gastroresistente. As cápsulas gastroresistentes permitem a proteção do fármaco encapsulado. Este tipo de invólucro não consegue desintegrar no ácido do estômago e devido a isso é uma alternativa para matérias-primas que não possuem estabilidade em pH ácido, evitando a degradação. Dessa forma, o medicamento conseguirá chegar ao seu local de ação

sem prejuízos (SANTTANA; FREITAS, 2016). Neste sentido, a amostra foi analisada utilizando o HCl 0,1 M como líquido de imersão (Tabela 6).

Tabela 6- Resultados do tempo de desintegração das cápsulas de omeprazol 2mg da amostra FM1 utilizando HCl 0,1 M como meio de desintegração.

<b>Tempo de desintegração (n=6)*</b>	
<b>Amostra FM1</b>	32' ± 4,84

\*Valores médios ± desvio padrão

Fonte: Dados do autor.

Para a amostra FM1 após o tempo médio de 32 minutos foi observado a abertura das cápsulas e a disponibilização do conteúdo no meio de desintegração, reprovando a amostra no ensaio, uma vez que devem permanecer integras em HCl 0,1 M até o tempo limite de 60 minutos. Após o tempo de desintegração de 60 minutos em HCl 0,1 M, as mesmas cápsulas devem ser submetidas ao teste de desintegração utilizando o meio tampão fosfato pH=6,8, no entanto, como foi observado a abertura das cápsulas antes de 45 min as amostras não foram avaliadas neste meio.

Um estudo realizado por Marinho e colaboradores (2009) verificou a qualidade de doze diferentes lotes de cápsulas de Pantoprazol 40mg. No qual oito apresentavam conteúdos gastrorresistentes e quatro possuíam revestimento externo. Ao realizar o teste de desintegração, de acordo com a Farmacopeia Brasileira, as cápsulas gelatinosas duras foram aprovadas, desintegrando-se em água em um tempo inferior a 45 minutos. Das quatro cápsulas com revestimento externo, apenas uma foi aprovada, as outras não resistiram a etapa ácida do teste.

## 5.4 Doseamento

### 5.4.1 Aplicabilidade do método analítico

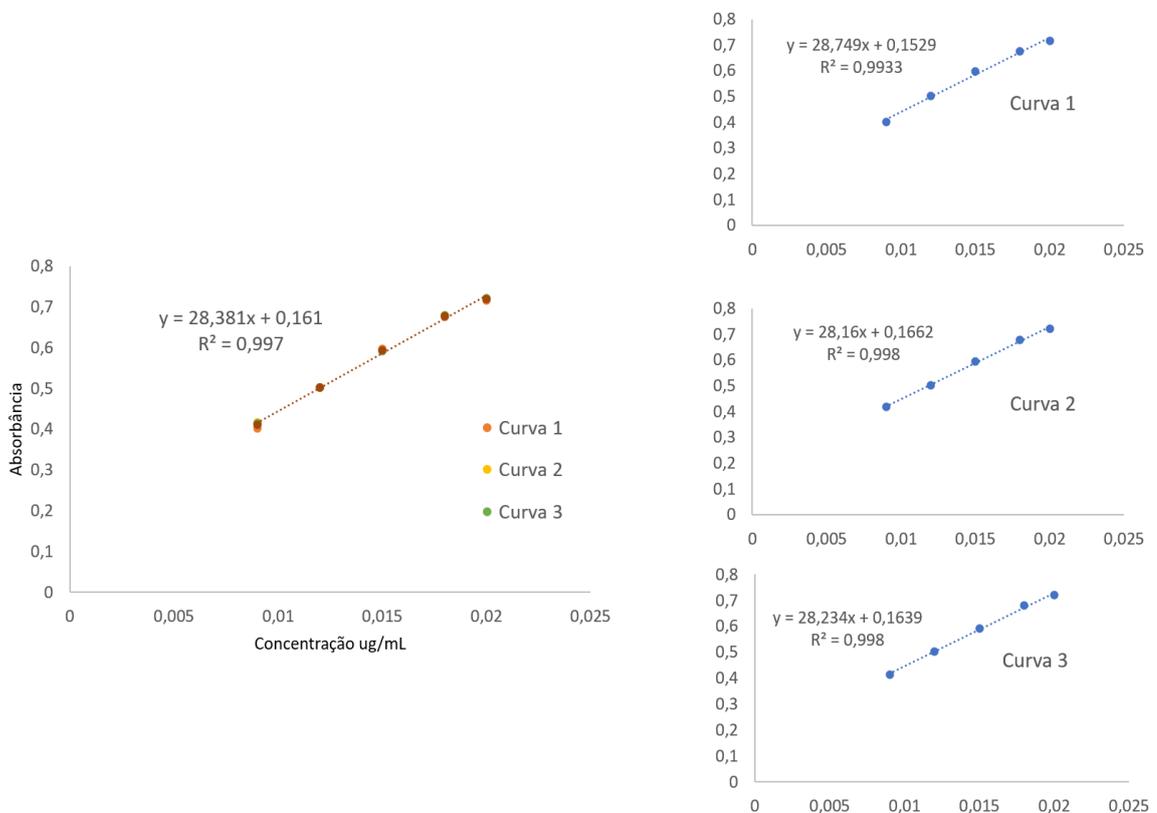
#### 5.4.1.1 Linearidade

A linearidade avalia a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo específico.

A análise de regressão linear dos mínimos quadrados está apresentada na Figura 6. Os resultados obtidos, para as três curvas de calibração, pelo método dos mínimos quadrados, mostraram a existência de correlação positiva significativa entre o aumento da concentração e

a absorvância com coeficiente de determinação linear superior 0,99 e equação de reta  $y=28,381x+0,161$ .

Figura 6 Curva de Calibração do Omeprazol.



Fonte: Dados do autor.

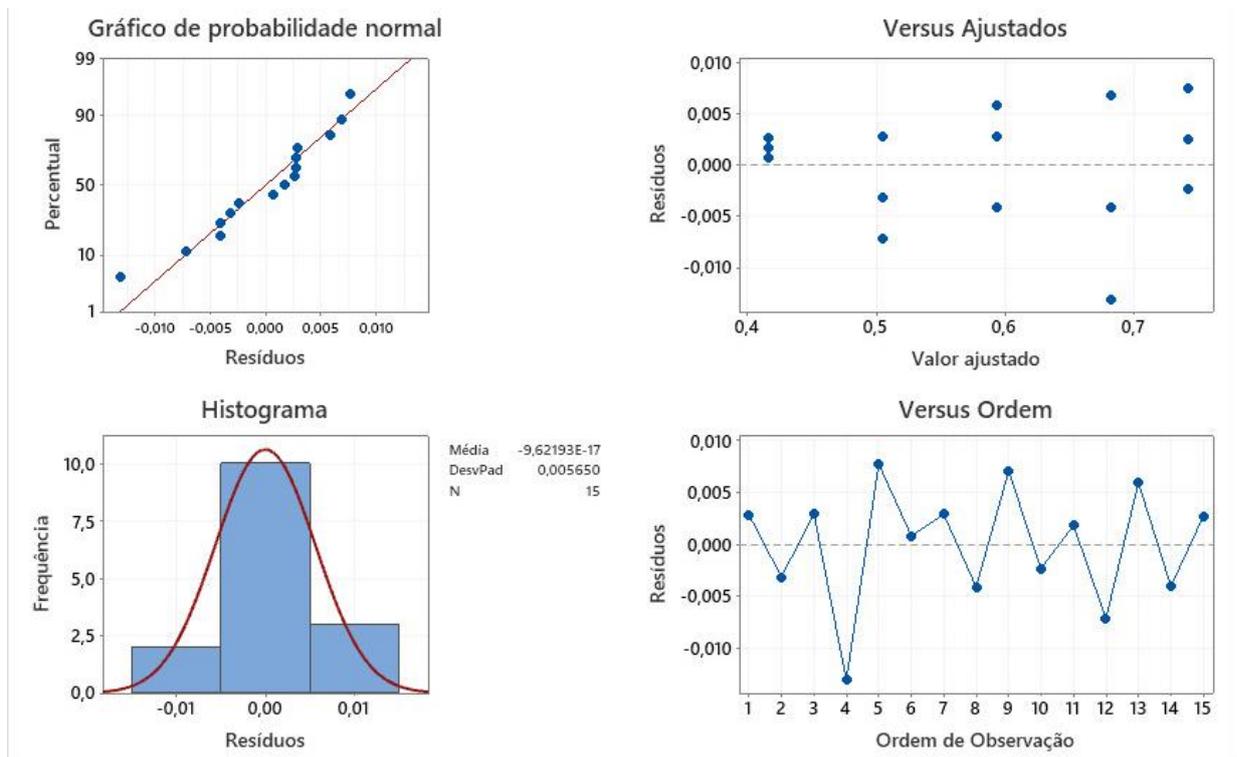
A análise de variância e os gráficos de resíduos estão expostos nas figuras 7 e 8, respectivamente. Para avaliar a aplicabilidade do modelo de ajuste linear, os resíduos foram avaliados quanto à normalidade. Pela análise de variância pode-se testar a validação do método e a significância estatística da curva ajustada. De acordo com os resultados, observou-se que os resíduos apresentam distribuição normal, a regressão é significativa (valor  $p = 0,00$ ) e não houve falta de ajustes para o modelo aplicado (valor  $p = 0,497$ ). Desse modo, os parâmetros da reta, obtidos através do ajuste linear dos dados, são adequados para explicar o aumento da absorvância em função do aumento da concentração do analito nas soluções analisadas com intervalo de confiança de 95%.

Figura 7. Análise da variância.

Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Regressão	1	0,207785	0,207785	6043,29	0,000
C1	1	0,207785	0,207785	6043,29	0,000
Erro	13	0,000447	0,000034		
Falta de ajuste	3	0,000091	0,000030	0,85	0,497
Erro puro	10	0,000356	0,000036	*	*
Total	14	0,208232			

FONTE: Dados do autor.

Figura 8. Gráficos de Resíduos



FONTE: Dados do autor.

#### 5.4.1.2 Precisão

A precisão irá avaliar o nível de proximidade dos resultados obtidos por uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra.

Na Tabela 7 estão apresentados os resultados obtidos para a repetibilidade e a precisão intermediária.

Tabela 7 – Repetibilidade e precisão intermediária do método analítico para análise do omeprazol 2mg.

Dia	Repetibilidade <sup>1</sup>	Precisão intermediária <sup>2</sup>
-----	-----------------------------	-------------------------------------

	<b>Concentração (%)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>Concentração (%)</b>	<b>CV (%)</b>
<b>1</b>	99,39	2,32		
<b>2</b>	98,34	1,02	98,86	1,80

FONTE: Dados do autor.

<sup>1</sup> Valores médios (n = 6 para cada dia).

<sup>2</sup> Valores médios (n = 12).

Os resultados obtidos demonstram que o método possui uma precisão adequada para repetibilidade e para precisão intermediária, pois o DPR foi inferior a 5% para cada dia individualmente e para o conjunto de dias.

### 5.3.1.3 Exatidão

A exatidão permite avaliar a proximidade dos resultados médios obtidos em relação ao valor verdadeiro. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 - Exatidão em três diferentes níveis para teor Omeprazol

<b>Nível (%)</b>	<b>Recuperação (%)</b>	<b>CV (%)</b>
80	98,72	2,60
100	103,68	3,48
120	101,20	1,44

FONTE: Dados do autor.

<sup>1</sup> Valores médios (n = 3 para cada nível).

Os resultados demonstraram adequabilidade à exatidão, pois os valores médios de recuperação para os três níveis ficaram entre (98,72 e 103,68%), sendo aceitos, de acordo com as especificações valores de 95,0 a 105,0% para este parâmetro.

Após confirmação através da validação parcial da confiabilidade do método analítico, foi realizado o ensaio de doseamento para todas as amostras FM1, FM2 e FM3. O teste de doseamento é imprescindível para a qualificação do processo de produção de medicamentos, levando em consideração que este teste permite quantificar o teor de IFA que está em cada formulação preparada e dispensada para a população em geral. Desta forma, pode-se evitar doses de medicamentos incorretas, evitando-se sub-dosagens ou sobre-dosagens aos quais podem impedir um tratamento adequado ao paciente (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2007).

Uma das possibilidades de realização do doseamento é através da espectrofotometria UV, uma técnica rápida, de fácil execução e menor custo. A mesma se baseia na lei de

Lambert-Beer, uma expressão matemática para que possa encontrar a absorção de radiação na região UV, UV-vis e/ou infravermelho (FIGUEIREDO; ESTRELA, 2021).

A determinação dos teores das cápsulas de omeprazol 2 mg foram obtidas a partir de testes em triplicata por meio da espectrofotometria UV a 305nm, os resultados são demonstrados abaixo (Tabela 9).

Tabela 9 - Avaliação do teor das cápsulas de omeprazol 2mg.

Amostras	Absorbâncias (n=3)	Teores (%)	Média dos Teores (%)	DP	Resultado
FM1	630	105,88	102,64	3,59	Aprovado
	616	103,52			
	588	98,82			
FM2	764	129,05	129,13	0,93	Reprovado
	765	129,22			
	774	130,74			
FM3	570	94,21	99,55	4,79	Aprovado
	626	103,47			
	611	100,99			

Fonte: Dados do autor.

A faixa de aceitação para o teor de omeprazol é de no mínimo 90% e no máximo 110%, dessa forma apenas a FM2 apresentou um resultado insatisfatório, obtendo um teor médio de 129,07%, sendo maior que o preconizado pelas especificações encontradas.

A FM1 e FM3 possuem materiais diferentes entre si, como material de preenchimento e tamanho da cápsula, porém as duas apresentaram resultados favoráveis, 102,64% e 99,55%, respectivamente, e dentro da faixa de aceitabilidade preconizada pela Farmacopeia Americana 29ª Edição (USP, 2019).

Os estudos de Mori e colaboradores (2016) avaliaram quatro amostras de Omeprazol 20 mg de quatro diferentes farmácias com manipulação, além disso, testaram um medicamento referência e um similar. Os autores utilizaram como parâmetros os estabelecidos pela Farmacopeia Americana 29ª Ed. e a partir dos testes de doseamento foi possível revelar que duas das amostras, das farmácias com manipulação, não estavam em conformidade para o teste de doseamento, obtendo resultados abaixo da faixa permitida (90-110%), tendo como teores valores de 83,44% e 87,65%. As outras amostras magistrais, referência e similar estavam dentro da faixa de especificação.

Yanahigara *et al.* (2015) avaliaram características de uma super dosagem de omeprazol em ratos e como esse medicamento utilizado de forma irracional e desproporcional podem acarretar em prejuízos. Este trabalho demonstrou como o omeprazol pode influenciar em uma menor densidade mineral óssea, porém não revelou nenhuma

alteração em outras características ósseas como rigidez e força. No entanto, necessitariam de mais estudos para maiores esclarecimentos.

### 6.5 Uniformidade de dose unitária

Para que se tenha segurança da dose administrada, se faz necessário a realização do teste de uniformidade de doses unitárias a fim de averiguar se cada unidade de determinado lote possuem uma quantidade de IFA equivalente ou dentro de uma faixa de aceitabilidade ao qual foi declarado em seu rótulo. Dessa forma, evita-se que dentro de um lote tenham cápsulas com valores abaixo ou acima dos limites (BRASIL, 2019.h).

Inicialmente, foram selecionadas 10 cápsulas de cada farmácia e realizado o doseamento de cada cápsula individualmente e utilizando um padrão em mesma concentração analítica foi calculado o valor do teor das mesmas. Os resultados encontrados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10- Análise da uniformidade de dose das cápsulas de omeprazol 2mg para 10 unidades.

Cápsulas	Amostras		
	FM1 Teor %	FM2 Teor %	FM3 Teor %
1	77,87	59,17	82,01
2	81,36	79,5	130,25
3	76,53	111,57	119,66
4	77,37	135,53	125,04
5	92,01	114,87	111,26
6	87,85	135,86	93,44
7	108,15	118,01	102,85
8	70,38	105,12	102,01
9	113,14	103,47	126,55
10	90,68	79,17	113,78
<b>Média</b>	87,53	104,22	110,68
<b>DP</b>	13,98	24,96	15,58
<b>DPR</b>	15,97	23,95	14,08
<b>VA</b>	33,55	62,62	46,57

Fonte: Dados do autor.

Os resultados obtidos para o valor de VA para as amostras FM1, FM2 e FM3, foram 33,55; 62,62; 46,57, respectivamente. Segundo a Farmacopeia Brasileira 6º Ed. (2019), para que cápsulas duras sejam consideradas aprovadas no teste de uniformidade de dose, deve-se obter um valor de VA com valor limite de  $L1 = 15$ , desta forma, nenhuma das farmácias apresentaram resultados satisfatórios.

As amostras foram então submetidas a repetição do teste com mais 20 cápsulas, totalizando 30. Foi calculado a partir dos resultados obtidos um novo valor de aceitação para as 30 unidades. Os resultados estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 - Análise da uniformidade de dose das cápsulas de omeprazol 2mg para 30 unidades.

<b>Cápsulas</b>	<b>Amostra FM1 Teor (%)</b>	<b>Amostra FM2 Teor (%)</b>	<b>Amostra FM3 Teor (%)</b>
<b>1</b>	77,87	59,17	82,01
<b>2</b>	81,36	79,5	130,25
<b>3</b>	76,53	111,57	119,66
<b>4</b>	77,37	135,53	125,04
<b>5</b>	92,01	114,87	111,26
<b>6</b>	87,85	135,86	93,44
<b>7</b>	108,15	118,01	102,85
<b>8</b>	70,38	105,12	102,01
<b>9</b>	113,14	103,47	126,55
<b>10</b>	90,68	79,17	113,78
<b>11</b>	100,53	149,27	128,32
<b>12</b>	102,77	128,17	118,07
<b>13</b>	110,59	131,54	100,75
<b>14</b>	108,54	121,14	120,54
<b>15</b>	103,16	135,64	106,05
<b>16</b>	103,26	129,05	83,07
<b>17</b>	98,67	127,29	119,84
<b>18</b>	106,68	131,25	85,55
<b>19</b>	109,22	139,16	98,22
<b>20</b>	105,9	125,68	124,08
<b>21</b>	105,71	122,75	109,23
<b>22</b>	101,99	132,27	69,99
<b>23</b>	109,42	119,68	143,52
<b>24</b>	102,38	127,15	108,88
<b>25</b>	104,92	136,08	112,41
<b>26</b>	96,42	131,25	72,47
<b>27</b>	100,62	134,33	86,25
<b>28</b>	107,37	131,84	81,3
<b>29</b>	106,78	141,8	74,59
<b>30</b>	97,01	136,67	82,72
<b>Média</b>	98,57	122,47	104,42
<b>DP</b>	11,61	19,97	19,61
<b>DPR</b>	11,78	16,30	18,78
<b>VA</b>	23,22	60,91	42,14

Fonte: Dados do autor.

Posteriormente a realização do teste com mais vinte cápsulas foi realizado o cálculo para o VA, obtendo valores de 23,22; 60,91; 42,14, para FM1, FM2 e FM3, respectivamente.

O limite farmacopeico para o valor do segundo VA é de  $L2 = 25$ , desta forma, as amostras FM2 e FM3 foram reprovadas. A amostra FM1 apresentou o valor de VA inferior a L2, no entanto, para ser considerada aprovada deve ser realizado o cálculo do limite de aceitação dos valores individuais.

As especificações apresentadas mostram que não pode haver nenhuma unidade inferior que  $(1-L2 \times 0,01) M$  ou superior que  $(1+L2 \times 0,01) M$ , correspondendo a faixa de 75,62% a 121,37%. Dessa maneira, o lote foi reprovado por conter uma cápsula fora do intervalo, com valor de 70,38% de omeprazol.

A uniformidade de conteúdo é um parâmetro utilizado para avaliar a qualidade de um produto, a fim de garantir segurança e eficácia do mesmo. E quando se faz necessário a formulação de medicamentos de baixa dosagem é, sempre, um desafio. A escolha dos excipientes e como são feitas as misturas são etapas importantes, e que podem impactar na uniformidade de dose do medicamento (FAYED *et al.*, 2020).

O procedimento de mistura é uma operação farmacêutica de grande valia que serve como parâmetro para avaliar a qualidade de cápsulas obtidas em farmácias com manipulação. Os pós devem estar homogêneos, para garantir que em um mesmo lote possuam cápsulas, por exemplo, com a mesma quantidade de IFA. Dessa forma, garantindo segurança ao usuário (BRITTES; MOREIRA, 2006).

## 6. CONCLUSÃO

As amostras estudadas apresentaram em suas formulações omeprazol com características físicas distintas, sendo elas na forma de pó (FM1) e *pellets* (FM2 e FM3).

A estabilidade da matéria-prima omeprazol é pH dependente, neste sentido o fármaco na forma de pó requer cápsulas gastroresistentes, a fim de garantir a sua eficácia. No ensaio de desintegração foi possível observar que a FM1 não foi formulada em cápsulas resistentes ao pH ácido.

O teste de determinação de peso foi aprovado para a FM1 e FM2, sendo a FM3 reprovada com 14 cápsulas fora da faixa permitida. Evidenciando falta de padronização nos processos de pesagem e encapsulamento, etapas importantes e decisivas para um tratamento seguro e eficaz.

No doseamento foi observado uma amostra fora da faixa de especificação, contendo uma dose superior ao limite farmacopeico, apresentando uma sobredosagem. Dessa forma, é possível inferir que a amostra pode ocasionar reações tóxicas graves ao pet.

A uniformidade de conteúdo foi realizada e infelizmente nenhuma das farmácias possuía uma variação de dose adequada.

Assim, pode-se concluir que estas farmácias possuem desvio de qualidade em quase todos os testes farmacopeicos. Dessa forma, necessita-se que os profissionais responsáveis reavaliem seus métodos e realizem capacitações para suas equipes.

Além disso, espera-se que este estudo estimule profissionais das áreas analítica, regulatória e veterinária a desenvolver novas pesquisas para que as demandas necessárias para garantir a qualidade dos medicamentos veterinários sejam cada vez mais atendidas.

## REFERÊNCIAS

ABINPET Mercado, **Abinpet.org.br**, 2021 disponível em: <http://abinpet.org.br/mercado/>, acesso em: 25 Set. 2021.

ALLEN, L. V.; POPOVICH N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2013.

ALPI, K. M.; STAFFORD, E.; SWIFT, E. M.; *et al.* Characterization of Veterinary Pharmacy and Pharmacology Literature and its Availability to Pharmacy Education. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 84, n. 10, p.7314, 2020.

ANJOS, V. M.; FERREIRA, H. C.; JÚNIOR, O. G. S; *et al.* Avaliação da qualidade físico química de comprimidos de Furosemida comercializados em um município do Leste Mineiro. **Revista de Ciências**, v. 8, n. 2, p. 59-71, 2017.

AUCAMP, M.; MILNE, M., The physical stability of drugs linked to quality-by-design (QbD) and in-process technology (PAT) perspectives, **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 139, p. 105057, 2019.

AUTON, M. E; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

BENNETT, S. A.; RUISINGER, J. F.; PROHASKA, E. S.; *et al.* Assessing pet owner and veterinarian perceptions of need for veterinary compounding services in a community pharmacy setting. **Pharmacy Practice**, v. 16, n. 3, p. 1224, 2018.

BAPTISTA, R.; ENGLAR, R.; SÃO BRAZ, B.; *et al.* Survey-Based Analysis of Current Trends for Prescribing Gastrointestinal Protectants among Small-Animal General Practitioners in Portugal. **Veterinary Sciences**, v. 8, n. 5, p. 70, 2021.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 37, de 08 de julho de 1999. **Aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciarem**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 08 de julho, 1999.1

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. **Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias e seus Anexos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 19 de abril, 2000.e.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003. **Dispõe sobre Manipulação, em Todas as Formas Farmacêuticas de Uso Interno, que Contenham Substâncias de Baixo Índice Terapêutico**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 18 de dezembro, 2003.f.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Decreto nº 5053, de 22 de abril de 2004. **Aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciarem, e dá outras providências**.

Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 22 de abril, 2004.i.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 11, de 08 de junho de 2005. **Estabelece regulamentos e roteiros para a manipulação de produtos veterinários.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 08 de junho, 2005.b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006. **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 de dezembro, 2006.g.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 08 de outubro, 2007.a.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 467, de 28 de novembro de 2007. **Define, regulamenta e estabelece as atribuições e competências do farmacêutico na manipulação de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos.** Brasília, 28 de novembro, 2007.c

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 504, de 29 de maio de 2009. **Regulamenta as atividades do farmacêutico na indústria de produtos veterinários de natureza farmacêutica.** Brasília, 29 de maio, 2009.m.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2º Ed.** Brasília: ANVISA, 2012.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Decreto nº 8840, de 24 de agosto de 2016. **Aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 de agosto, 2016.j

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. **Aprova o guia de validação de métodos analíticos e outras providências.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 de julho, 2017.

BRASIL, Farmacopeia Brasileira volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2019.h.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. **Dados 2020.** Cff.org.br, disponível em: <<https://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&menu=801&titulo=Dados+2020>>, acesso em: 20 Set. 2021.d.

BRITTES, J. M.; MOREIRA, A. C. Estudo de diferentes processos de mistura de pós-usados para o preparo de cápsulas em farmácia magistrais. **Revista Contexto Saúde**, v. 5, n. 10, p. 47-53, 2006.

CAP GEL N° 5 BRANCO/BRANCO, **i9 Magistral**, 2021, disponível em: <<https://www.i9magistralshop.com.br/capsulas/cap-gel-n%C2%BA-5-brancobranco-02902>>, acesso em: 7 Out. 2021.

CERRI, S.; TAMINIAU, B.; LUSANCAY, A. H.C.; *et al.* Effect of oral administration of omeprazole on the microbiota of the gastric glandular mucosa and feces of healthy horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 6, p. 2727–2737, 2020.

COSTA, A. S.; SILVA, D. D. M.; JESUS, L. C.; *et al.* A importância da escolha dos excipientes na manipulação de medicamentos / The importance of the choice of excipients in drug manipulation. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 16659–16670, 2021.

COSTA, D. R. L. F.; FERREIRA, F. M. O direito dos animais de companhia. **Revista Brasileira de Direito Animal**, v. 13, n. 2, 2018.

CUI, C.; SUN, J.; WANG X. *et al.* Factors Contributing to Drug Release From Enteric-Coated Omeprazole Capsules: Na In Vitro and In Vivo Pharmacokinetic Study and IVIVC Evaluation in Beagle Dogs. **Nanotechnology and Microtechnology in Drug Delivery Systems**, p. 1-13, 2020.

DAVIDSON, G. Veterinary Compounding: Regulation, Challenges, and Resources. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, p. 5, 2017.

DEIDDA, R.; ORLANDINI, S.; HUBERT, P.; *et al.* Risk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: A critical review. **ResearchGate**, 2018.

FAUZI, M. A. R. D.; PUDJIASTUTI, P.; WIBOWO, A. C.; *et al.* Preparation, Properties and Potential of Carrageenan-Based Hard Capsules for Replacing Gelatine: A Review. **Polymers**, v. 13, n. 16, p. 2666, 2021.

FAYED, M. H.; ABDEL-RAHMAN, S. I.; ALANAZI, F. K.; *et al.* An investigation into the impact of key process variables on the uniformity of powder blends containing a low-dose drug in a gentle-wing high shear mixer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 60, 2020.

FIGUEIREDO, J. G.; ESTRELA, M. A. A. Comparação do teor de ivermectina industrializados e manipulados por espectrofotometria de absorção. **Revista Científica Multidisciplinar**, v. 2, n. 5, 2021.

GAIER, A.; PRICE, J.; GRUBB, L.; *et al.* A prospective, randomized, masked, placebo-controlled crossover study for the effect of 10 mg omeprazole capsules on gastric pH in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 2, p. 887–891, 2021.

GULLAPALLI, R. P.; MAZZITELLI, C. L., Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 6, p. 1453–1465, 2017.

HENNING, E.; WALTER, O. M. C. F.; SOUZA, N. S.; SAMOHYL, R. W. Um estudo para a aplicação de gráficos de controle estatístico de processo em indicadores de qualidade de água potável. **Sistema & Gestão**, v. 9, n. 1, p 2-13, 2014.

KADRY, G., Comparison between gelatin/carboxymethyl cellulose and gelatin/carboxymethyl nanocellulose in tramadol drug loaded capsule, **Heliyon**, v. 5, n. 9, p. e02404, 2019.

KAUR, G.; ARORA, M.; RAVI KUMAR, M.N.V., Oral Drug Delivery Technologies—A Decade of Developments, **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 370, n. 3, p. 529–543, 2019.

LAFFLEUR, F.; KECKEIS, V. WITHDRAWN: Advances in drug delivery systems: Work in progress still needed? **International Journal of Pharmaceutics: X**, v. 2, p. 100050, 2020.

LIMA, L. P.; ANTUNES, R.; LEONÍ, A.; *et al.* **Farmácia veterinária: a importância do profissional farmacêutico Veterinary Pharmacy: the importance of the pharmaceutical professional**. Revista Saúde em Foco. v.13, p. 1303, 2019.

MARINHO; F. D. M; SOARES, C. D. V.; CARMO, V. A. S.; CAMPOS, L. M. M. Avaliação da qualidade de pantoprazol cápsulas manipuladas gastro-resistentes. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 6, p. 899-906, 2009.

MARKS, S. L.; KOOK, P. H.; PAPICH, M. G.; *et al.* ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1823–1840, 2018.

MARTÍNEZ, B. R.; HERREROS, J. M. A.; ROSALES, A. M. M. C. La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral. **Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**, v. 44, n. 1, p. 32–33, 2020.

MCDOWELL, A.; BEARD, R.; BRIGHTMORE, A.; *et al.* Veterinary Pharmaceutics: An Opportunity for Interprofessional Education in New Zealand? **Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 25, 2017.

MELO, C.C; PEREIRA, D. B. S.; ANDRADE, V. F. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina. **Health and Pharmacy**, v.1, n.2, p. 33-39, 2019.

MORI, N. C. *et al.* AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE OMEPRAZOL PRODUZIDAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS, **Saúde (Santa Maria)**, v. 42, n. 1, p. 165, 2016.

MULLER, B. T.; MOREIRA, A. C. Quality assessment of omeprazole 20 mg capsules Manipulated and industrialized. **Ciência para redução das desigualdades**, 2018.

PIRES, M. G. T; *et.al.* **Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêutica contendo Carvedilol**. Conexão Ciência. v. 12, n. 1, p.16-27, Minas Gerais, 2017.

RYAN, P.; ODUNAYO, A.; PRICE, J.; *et al.* Comparative analysis of the effect of PO administered acid suppressants on gastric pH in healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 5, p. 1879–1885, 2020.

SANTTANA, J.; FREITAS, L. CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES MANIPULADAS CONTENDO DICLOFENACO SÓDICO 50MG. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 19, n. 1, p. 58-67, 2016.

SANTOS, T. *et al.* Avaliação da qualidade de medicamentos semelhantes, genérico e referência vendidos no Brasil: Uma revisão de literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 7, p. 534974355, 2020.

SILVA, Y. K. S.; TORRES, V. M. Análise da qualidade de cápsulas de omeprazol comercializadas em drogarias. **Revista Brasileira de Educação em Saúde**, v. 10, n.1, p. 110-114, 2020.

SPINOSA H. S.; GÓRNIAC S. L.; BERNARDI M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN, 2017.

TEIXEIRA, A.D; OLIVEIRA, H.B; SILVA, M.H.; FURTADO, H.V.V.; HOT, R.C. Avaliação do controle de qualidade da dipirona sódica: de Referência, similar, genérica e manipulada, comercializadas no município de Teófilo- Otoni, MG. *Rev. Mult. do Nord. Min.. Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni*, 2016.

THEBERGE, C. R.; SEHGAL, I. Bringing More Veterinary Pharmacy into the Pharmacy Curriculum. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 80, n. 5, p. 89, 2016.

VASVÁRI, G. *et al.* Development and Characterisation of Modified Release Hard Gelatin Capsules, Based on In Situ Lipid Matrix Formation, **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 7, p. 3165–3176, 2018.

WAGNER, B. *et al.* Rapid automated process development of a continuous capsule-filling process, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 546, n. 1-2, p. 154–165, 2018.

WISE, J. C.; HUGHES, K. J.; EDWARDS, S.; *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of 2 registered omeprazole preparations and varying dose rates in horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 1, p. 620–631, 2020.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA. Rockville: United States Pharmacopeia Convention; 2019.

YANAGIHARA, G. R.; PAIVA, A. G.; NETO, M. P.; TORRES, L. H.; SHIMANO, A. C.; LOUZADA, M. J. Q.; ANNONI, R.; PENONI, A. C. O. Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 50, n. 2, p. 232-238, 2015.

ZARBIELLI, M.G.; MACEDO, S.; MENDES, A.M.; Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim-RS. **Infarma**, Brasília, v.19, n 1-2, p.17-23, 2007.