



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ALEX GOMES MATIAS

**PADRONIZAÇÃO DE PROCESSO MAGISTRAL PARA CÁPSULAS DE
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA DE 10 E 25 mg**

JOÃO PESSOA
2021

ALEX GOMES MATIAS

**PADRONIZAÇÃO DE PROCESSO MAGISTRAL PARA CÁPSULAS
DE CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA DE 10 E 25 mg**

Trabalho de Conclusão de Curso entregue à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança como exigência final para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos.

Orientadora: Prof.^a Dra. Elisana de Moura Pires.

JOÃO PESSOA
2021

M38p

Matias, Alex Gomes

Padronização de processo magistral para cápsulas de cloridrato de amitriptilina de 10 e 25 mg / Alex Gomes Matias. – João Pessoa, 2021.

46f.; il.

Orientadora: Prof.^a. Elisana Afonso de Moura Pires

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE.

1. Antidepressivo. 2. Controle de Qualidade . 3. Formas Farmacêuticas Sólidas. 4. Processo Magistral. I. Título.

CDU:616.89

**PADRONIZAÇÃO DE PROCESSO MAGISTRAL PARA CÁPSULAS DE
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA DE 10 E 25 mg**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado pelo aluno Alex Gomes Matias, do curso de bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito APROVADO conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em 10 de Dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Orientadora: Dra. Elisana Afonso de Moura Pires
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)

Prof. Examinador: Dr. Fernando José de Lima Ramos Júnior
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)

Prof.^a Examinadora: Dra. Milen Maria Magalhães de Souza Fernandes
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)

RESUMO

O cloridrato de amitriptilina é um medicamento pertencente ao grupo dos Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) que tem sido muito utilizado no tratamento da depressão grave e moderada, além de outras doenças. Todo medicamento deve oferecer segurança e eficácia aos seus pacientes e as boas práticas de manipulação estabelecem as condições necessárias para alcançar a qualidade de um produto farmacêutico. A aquisição de medicamentos nas farmácias magistrais assume papel importante, pois além de permitirem a preparação de medicamentos personalizados, na quantidade exata para o tratamento e com a dose de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, apresentam características de eficácia, segurança e qualidade comprovados antes de serem disponibilizados à população. Dentre as formas farmacêuticas sólidas mais dispensadas pelas farmácias magistrais, as cápsulas estão em primeiro lugar devido sua praticidade de manipulação e facilidade de administração pelo paciente. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi padronizar o processo de encapsulamento de cápsulas de amitriptilina nas concentrações de 10 e 25 mg. Para isto, foi realizado um planejamento fatorial 2^2 para avaliar os parâmetros de tempo de mistura e dose do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA). O tipo de misturador utilizado no processo também foi avaliado comparando a mistura mecânica com misturador de copos com esferas de porcelana e a mistura manual com o gral e pistilo. A avaliação da qualidade foi realizada através dos ensaios de aspecto, peso médio, doseamento, desintegração e uniformidade de dose. Através dos resultados obtidos foi possível avaliar 6 formulações do IFA (F1, F2, F3, F4, F5 e F6). As amostras F1, F2 e F3 apresentaram um conteúdo constituído por partículas com tamanhos irregulares, fato que contribuiu com a reprovação destas em alguns ensaios. As cápsulas F3 foram reprovadas no ensaio de peso médio. As amostras F1 e F2, apesar de atenderem as especificações do ensaio de peso médio, apresentaram pesos próximos aos limites de aceitação. Todas as amostras avaliadas foram aprovadas no ensaio de doseamento. As amostras apresentaram tempo de desintegração variando entre 5,13 e 7,27 minutos. As cápsulas das amostras F1 e F3 foram reprovadas no teste de uniformidade de dose. Os resultados mostram que o tempo de 8 minutos é o tempo mais adequado para a mistura do IFA no misturador mecânico. O misturador manual mostrou-se eficiente para a mistura do IFA nas doses analisadas fato que está relacionado a uma melhor tamisação dos pós no processo. Além disso, é possível inferir que o processo de tamisação é primordial para a eficiência da mistura. Assim, pode-se concluir que o processo de encapsulamento deve ser monitorado com relação aos parâmetros de tempo de mistura, dose e processo de mistura, garantindo reprodutibilidade da qualidade dos medicamentos manipulados, sendo de enorme relevância a padronização do processo para a garantia de eficácia terapêutica.

Palavras-chave: antidepressivo; controle de qualidade; formas farmacêuticas sólidas; processo magistral.

ABSTRACT

Amitriptyline hydrochloride is a drug belonging to the group of Tricyclic Antidepressants (TDAs) that has been widely used in the treatment of severe and moderate depression, in addition to other diseases. Every drug must offer safety and efficacy to its patients and good handling practices establish the necessary conditions to achieve the quality of a pharmaceutical product. The purchase of medicines in magistral pharmacies plays an important role, as in addition to allowing the preparation of personalized medicines, in the exact quantity for the treatment and with the dose according to the individual needs of each patient, they have proven efficacy, safety and quality characteristics. before being made available to the population. Among the solid dosage forms most dispensed by master pharmacies, capsules are in first place due to their practicality in handling and ease of administration by the patient. In this sense, the aim of this study was to standardize the encapsulation process of amitriptyline capsules at concentrations of 10 and 25 mg. For this, a 22 factorial design was carried out to evaluate the parameters of mixing time and dose of the Active Pharmaceutical Ingredient (API). The type of mixer used in the process was also evaluated by comparing the mechanical mixing with a cup mixer with porcelain spheres and the manual mixing with the gral and pistil. Quality evaluation was carried out through tests of appearance, average weight, dosage, disintegration, and dose uniformity. Through the results obtained, it was possible to evaluate 6 IFA formulations (F1, F2, F3, F4, F5 and F6). The samples F1, F2 and F3 had a content consisting of particles with irregular sizes, a fact that contributed to their failure in some tests. The F3 capsules failed the medium weight test. The samples F1 and F2, despite meeting the specifications of the average weight test, presented weights close to the acceptance limits. All evaluated samples passed the assay. The samples had a disintegration time varying between 5.13 and 7.27 minutes. The capsules of samples F1 and F3 failed the dose uniformity test. The results show that the time of 8 minutes is the most suitable time for mixing the API in the mechanical mixer. The manual mixer proved to be efficient for mixing the API in the doses analyzed, a fact that is related to a better sieving of the powders in the process. Furthermore, it is possible to infer that the sieving process is essential for the efficiency of the mixture. Thus, it can be concluded that the encapsulation process must be monitored in relation to the parameters of mixing time, dose and mixing process, ensuring reproducibility of the quality of the medicines handled, with the standardization of the process being of enormous importance to ensure efficacy therapy.

Keywords: antidepressant; quality control; solid pharmaceutical forms; magisterial process.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cápsula dura aberta mostrando o “corpo” e a “tampa”	16
Figura 2 - Cápsulas moles de gelatina preenchidas com Ômega 3	17
Figura 3 - Estrutura molecular do cloridrato de amitriptilina em duas dimensões	22
Figura 4 - Balança analítica utilizada no ensaio de peso médio	25
Figura 5 - Desintegrador de cápsulas e comprimidos utilizado no ensaio	25
Figura 6 - Espectrofotômetro utilizado no ensaio de doseamento e uniformidade de dose unitária.....	26
Figura 7 - Características físicas do conteúdo das cápsulas analisadas.....	28
Figura 8 - Curvas de calibração de amitriptilina, com apresentação da equação da reta e coeficiente de determinação	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F1	29
Gráfico 2 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F2	30
Gráfico 3 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F3	30
Gráfico 4 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F4	31
Gráfico 5 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F5	31
Gráfico 6 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F6.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Delineamento fatorial utilizando dois fatores e dois níveis para cápsulas de cloridrato de amitriptilina	24
Tabela 2 - Planejamento quali-quantitativo para o preparo de cápsulas de cloridrato de amitriptilina	24
Tabela 3 - Formulações obtidas por mistura manual utilizando gral e pistilo.....	24
Tabela 4 - Limites de aceitação farmacopeicos para os diferentes tipos de cápsulas....	25
Tabela 5 - Termos e expressões para o cálculo do Valor de aceitação (VA)	27
Tabela 6 - Avaliação do tempo de desintegração das cápsulas de cloridrato de amitriptilina	32
Tabela 7 - Valores de absorvância das curvas analíticas obtidas	33
Tabela 8 - Dados de precisão para o método de quantificação de amitriptilina.....	34
Tabela 9 - Dados de exatidão para o método de quantificação de amitriptilina.....	35
Tabela 10 - Determinação do doseamento de cápsulas de amitriptilina.....	36
Tabela 11 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F1	38
Tabela 12 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F2.....	38
Tabela 13 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F3	39
Tabela 14 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F4.....	39
Tabela 15 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F5	40
Tabela 16 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F6.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADTs	Antidepressivos Tricíclicos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPMF	Boas Práticas de Manipulação em Farmácias
BPMM	Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos
CFE	Conselho Federal de Farmácia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GP	Gral e pistilo
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
MIX	Misturador de copos
POP	Procedimentos Operacionais Padrão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SQT	Sistema de Qualidade Total
TQM	<i>Total Quality Management</i>
C	Carbono
Cl	Cloro
H	Hidrogênio
N	Nitrogênio
UV-Vis	Ultravioleta-visível
VA	Valor de Aceitação
g.mol ⁻¹	Grama por mol
°C	Grau Celsius
±	Mais ou menos
mg	Miligrama
mL	Mililitro
M	Molar
®	Registrado
©	<i>Copyright Sign</i> (Símbolo de Direitos Autorais)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 FARMÁCIA MAGISTRAL.....	13
3.2 CÁPSULAS.....	15
3.3 CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS	17
3.4 CONTROLE DO PROCESSO MAGISTRAL.....	19
3.5 CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA	21
4 METODOLOGIA.....	23
4.1 DESCRIÇÃO.....	23
4.2 MATERIAIS	23
4.2.1 Matérias-primas	23
4.2.2 Equipamentos e vidrarias.....	23
4.3 MÉTODOS	23
4.3.2. Padronização do processo de encapsulamento	23
4.3.2 Controle de qualidade físico-químico.....	24
4.3.2.1. Peso médio.....	24
4.3.2.2 Teste de desintegração.....	25
4.3.2.3 Doseamento	26
4.3.2.4 Uniformidade de dose unitária	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	28
5.1. DESCRIÇÃO DOS ASPECTOS VISUAIS.....	28
5.2 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO.....	28
5.3 DESINTEGRAÇÃO.....	32
5.4 DETERMINAÇÃO DO DOSEAMENTO	33
5.5 DETERMINAÇÃO DE UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA.....	36
6 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

A depressão é a principal causa de incapacidade no mundo e os problemas ocasionados pelos transtornos de ansiedade são reconhecidos internacionalmente. No tratamento farmacológico para a depressão e ansiedade, utiliza-se medicamentos que são administrados por via oral, pois são de fácil administração e geralmente bem aceitos pela população, garantindo a adesão e a efetividade do tratamento. Estudos mostram um aumento de 17% na comparação com os 12 meses anteriores na venda de medicamentos antidepressivos e estabilizadores de humor no ano de 2020. Dentre os medicamentos frequentemente utilizados no tratamento da depressão e ansiedade no Brasil, encontra-se o cloridrato de amitriptilina (SILVA NM, 2019; CFF, 2021).

O cloridrato de amitriptilina é um medicamento pertencente a classe dos Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) e seu mecanismo de ação se refere à inibição do mecanismo da bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotoninérgicos. É um medicamento amplamente prescrito à população, e cada vez mais utilizado em formulações magistrais devido ao custo bem mais acessível do que suas formulações industriais, incluindo sua forma genérica (WHALEN *et al.*, 2016; FERREIRA e SOARES, 2020).

As formulações magistrais e oficinas são manipuladas pela farmácia magistral que tem assumido uma importância cada vez maior no mercado, com o aumento da procura por tratamentos personalizados de acordo com a necessidade individual do paciente, com ajuste de dose, seleção apropriada dos excipientes, facilidade de administração, permitindo assim, a escolha da forma farmacêutica mais adequada e associação de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) compatíveis (CFF, 2017; SOUZA *et al.*, 2017).

As cápsulas estão em primeiro lugar dentre as formas farmacêuticas sólidas mais dispensadas pelas farmácias magistrais, devido a sua praticidade de manipulação e facilidade de administração pelo paciente. Além disso, as cápsulas também oferecem uma boa proteção ao IFA, possibilita uma fácil identificação devido a variação de cores e tamanhos, o odor e o sabor do medicamento são também fatores que podem ser alterados a partir da utilização desta forma farmacêutica, melhorando a adesão à terapêutica (AULTON, 2016; MORENO, 2019).

Garantir a qualidade das cápsulas e dos demais produtos magistrais é um desafio e uma necessidade primordial para a sobrevivência deste segmento. É extremamente importante que as farmácias magistrais tenham um controle de qualidade que garanta a eficácia dos medicamentos manipulados e o atendimento as Boas Práticas de Manipulação de

Medicamentos (BPMM), como parte essencial para cumprir a garantia da qualidade (FANTIN e RODRIGUES, 2019; QUEIROZ *et al.*, 2020).

O processo magistral é o conjunto de operações e procedimentos realizados para a manipulação de um medicamento magistral. As operações de pesagem, mistura, manipulação, rendimento, encapsulamento e, conseqüentemente, registro, também devem ser padronizados. Dessa forma é possível garantir as condições de qualidade e rastreabilidade durante todo o processo (CFF, 2017; SOUZA *et al.*, 2017).

Neste sentido, a implantação de um controle do processo magistral é estratégica. Os fatores que podem gerar erros e desvios de qualidade devem ser controlados e avaliados de forma a obter processos reprodutíveis e seguros, que garantam a qualidade e a eficácia do medicamento manipulado. Portanto, é fundamental que o farmacêutico conheça o seu processo e possa comprovar, através de ensaios, a segurança do procedimento utilizado (COUTO, 2016; BARQUETTE *et al.*, 2017).

Desta forma, este trabalho teve por finalidade padronizar um método para encapsulamento do IFA cloridrato de amitriptilina, nas concentrações de 10 e 25 mg.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Padronizar o processo de manipulação de cápsulas de amitriptilina de 10 e 25 mg.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Padronizar o processo de encapsulamento através da avaliação dos parâmetros de tempo, tipo de mistura e dose;
- Determinar o peso médio das formulações de cápsulas;
- Avaliar o tempo de desintegração das cápsulas;
- Realizar o teste de Doseamento;
- Avaliar a Uniformidade de dose unitária de cloridrato de amitriptilina nas cápsulas avaliadas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FARMÁCIA MAGISTRAL

Em meados do século XVI surgiram no Brasil as boticas, com a chegada dos primeiros boticários vindos da Europa. As boticas eram os estabelecimentos onde ocorria a comercialização de medicamentos no período colonial. Os boticários traziam consigo a prática e o costume de desenvolver a manipulação dos medicamentos, até o momento em que a padronização da profissão farmacêutica no país fosse estabelecida (SARTURI, 2017; SOARES e FERREIRA, 2020).

Com a mudança da Família Real e da Corte Portuguesa para o Brasil em 1808, D. João de Bragança agilizou o ensino da medicina e farmácia tendo em vista as péssimas condições sanitárias e de higiene do país naquela época. Assim, surgiram as primeiras “Pharmácias” Magistrais, onde toda a sua produção era realizada de forma artesanal, com medicamentos baseados em formulários internacionais e na botânica brasileira. Com a industrialização dos processos farmacêuticos, por volta da década de 1950, a farmácia magistral começou a perder seu espaço (ALMEIDA, 2017; PERUCHI, 2020).

O retorno significativo do setor magistral no Brasil aconteceu em meados da década de 1980, devido aos problemas com a falta de medicamentos industrializados, em decorrência do Plano Cruzado. Com esse ressurgimento das farmácias magistrais, iniciou-se o desenvolvimento de várias tecnologias voltadas para a área e ocorreu também um aumento considerável no número de distribuidoras de matérias-primas (SILVA GF, 2019; FARIAS *et al.*, 2020).

A farmácia magistral, de acordo com a Lei 13.021/2014, é o estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Garante a preparação de medicamentos personalizados, na quantidade exata para o tratamento e com a dose de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. Além disso, na farmácia magistral é possível realizar a manipulação de medicamentos que foram retirados do mercado pelos laboratórios industriais; alterar corantes, conservantes, excipientes (zero açúcar, zero lactose) e ativos indesejáveis; permite ainda apresentar aos pacientes novas formas farmacêuticas que não são disponibilizadas pela indústria, facilitando a administração. Uma outra vantagem dos medicamentos manipulados em farmácias magistrais é que, na maioria das vezes, são mais baratos que os medicamentos industrializados (ALMEIDA, 2017; SILVA IG, 2019).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), observou a necessidade do controle e regularização das farmácias magistrais, realizando no ano de 2000 a primeira publicação da resolução relacionada às Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF). A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 67 de 08 de outubro de 2007 é a mais atual e vigente que regulamenta as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Além disso, com a fiscalização sanitária dos estabelecimentos e o monitoramento da qualidade dos medicamentos manipulados, tornou-se possível garantir informações importantes sobre o cumprimento da legislação e das boas práticas de manipulação pelas farmácias magistrais (BRASIL, 2007; FARIAS *et al.*, 2020).

Muitos profissionais da saúde autorizados a prescreverem medicamentos (médicos e odontólogos, por exemplo) recorrem frequentemente às formulações magistrais, devido à diversidade e personalização do tratamento. Medicamentos industrializados comercializados para o uso oral tópico, por exemplo, além de apresentarem poucas opções, são fabricados com veículos inadequados pois, ocasionalmente, são utilizados medicamentos para aplicação cutânea. Quando uma emulsão é aplicada na mucosa oral, uma vez que a mucosa é hidrofílica e tem motilidade contínua, a emulsão desaparece rapidamente e requer várias aplicações, o que pode levar a problemas de absorção sistêmica de vários IFA. Pirulitos (*lollipops*), comprimidos bucais, filmes mucoadesivos e pastilhas sublinguais são alguns exemplos de formulações magistrais que permitem a aplicação de IFA em veículos especialmente concebidos para aplicação na mucosa oral (IGLESIAS-SANCHO *et al.*, 2020).

A preocupação para superar problemas de adesão ao tratamento e as exigências do mercado deram origem a novas formas farmacêuticas, criadas pelos farmacêuticos magistrais especialmente para as crianças, uma vez que essas formulações são mais adequadas aos mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção da população pediátrica. Pastilhas moles ou *Soft troches* ou, *hard troches* ou pastilhas mais sólidas, *chewable troches* que possui forma semelhante a gomas (*gummy bears* ou *gummy worms*), foram desenvolvidas para aumentar a adesão ao tratamento dos pacientes pediátricos por serem mais apelativas e pela falta de medicação adequada, quando comparadas com as formas farmacêuticas e dosagens empregadas nos medicamentos industrializados (RAMOS, 2017).

Para os animais domésticos também é possível manipular medicamentos com formas farmacêuticas que garantem vantagem na administração, principalmente, principalmente para os cães e gatos. Uma opção bastante utilizada nos últimos anos é o biscoito manipulado. A utilização de biscoito como medicamento facilita a administração ao animal, e por consequência a adesão do dono ao tratamento, já que o biscoito é uma apresentação comum na alimentação

de muitos animais domésticos. Assim, torna-se interessante a incorporação de IFA no mesmo (RICCA *et al.*, 2020).

A farmácia magistral não deve produzir cópias dos medicamentos industrializados. Ela deve assumir um papel complementar às indústrias, manipulando medicamentos que não são industrializados, em concentrações ou formas farmacêuticas adequadas ao paciente cujo estado clínico exige medicação que foge à padronização da indústria. Dessa forma, a grande procura por medicamentos manipulados possibilita ao farmacêutico exercer sua profissão prestando informações técnico-científicas aos pacientes e donos de animais domésticos, assim, é possível realizar um atendimento de forma mais próxima e individual, estabelecendo credibilidade ao setor magistral e garantindo a promoção do uso racional dos medicamentos (MATTE *et al.*, 2019).

Com o grande crescimento do mercado farmacêutico magistral, torna-se cada vez mais comum a utilização de ferramentas para a melhoria contínua nestes estabelecimentos de saúde, visando se diferenciar da concorrência em relação ao tempo de produção, custo de produção e, conseqüentemente, satisfação do cliente e lucratividade. Todas essas qualificações atribuem as farmácias magistrais requisitos mínimos para o atendimento das normas preconizadas pela ANVISA e, assim, torna-se possível oferecer medicamentos seguros e com qualidade (SILVA GF, 2019; DIAS, 2020; ZDEBSKI, 2020).

3.2 CÁPSULAS

Dentre as formas farmacêuticas sólidas mais dispensadas pelas farmácias magistrais, as cápsulas estão em primeiro lugar devido sua praticidade de manipulação e facilidade de administração pelo paciente, salientando-se a boa proteção oferecida ao IFA, fácil identificação devido a variação de tamanhos e cores, o odor e o sabor do medicamento são também fatores que podem ser alterados a partir da utilização desta forma farmacêutica, melhorando a deglutição e a adesão à terapêutica. A palavra “cápsula” deriva do latim *capsula*, que significa uma caixa pequena. Para a Farmácia, a palavra é usada para designar um embrulho comestível feito de gelatina ou outro material adequado, que é preenchido com medicamentos para produzir uma forma farmacêutica, principalmente para uso oral. Há dois tipos de cápsulas, “duras” e “moles” (AULTON, 2016; MORENO, 2019).

A cápsula dura consiste em duas partes na forma de cilindros fechados em uma extremidade; a parte mais curta, chamada de “tampa”, encaixa-se sobre a extremidade aberta da parte mais longa, chamada de “corpo” (Figura 1). Tradicionalmente, cápsulas duras são feitas

de gelatina (polímero de origem orgânica obtido por meio da hidrólise de colágeno, substância presente em tecidos animais) e, também de hipromelose. Elas podem ser preenchidas com formulações com uma ampla variedade de propriedades, desde sólidos secos a líquidos não aquosos. A obtenção de uma mistura de pós bem definida e homogênea, é considerada uma etapa crítica na manipulação de cápsulas pelas farmácias magistrais, uma vez que, a mistura de pós é o principal tipo de formulação, pois envolve um processo simples de dois passos: misturar e encher (BARBOSA, 2017; MARTINS, 2017; CRUZ, 2017).

Figura 1 - Cápsula dura aberta mostrando o “corpo” e a “tampa”



Fonte: Nova Natural Manipulação e Homeopatia® com adaptações do autor.

As cápsulas moles de gelatina, também conhecidas como *softgels* (Figura 2), contêm uma preparação líquida ou semissólida dentro de uma cápsula que é formada por um processo simples de encapsulação, por exemplo, as *softgels* preenchidas com ômega 3. Podem ser utilizadas para aumentar a capacidade de absorção do IFA, aumentando sua biodisponibilidade e reduzindo sua variabilidade no plasma; melhorar a adesão do paciente e a preferência do consumidor; melhorar a segurança na veiculação de IFAs potentes e citotóxicos e melhorar a veiculação de IFAs com baixo ponto de fusão e com baixa dosagem. As cápsulas moles de gelatina podem ser preenchidas com diversos materiais, incluindo suspensões e soluções, excipientes hidrofílicos ou lipofílicos, ou uma mistura destes para produzir emulsões ou micro ou nanoemulsões (AULTON, 2016; COELHO, 2018; RODRIGUES, 2018).

Figura 2 - Cápsulas moles de gelatina preenchidas com Ômega 3



Fonte: Suplementos Funcionais © 2021. Todos os direitos reservados a IndCaps.

Garantir a qualidade das cápsulas e dos demais produtos magistrais é um desafio e uma necessidade primordial para a saúde pública nacional. É extremamente importante que as farmácias magistrais tenham um controle de qualidade que garanta a eficácia dos medicamentos manipulados e o atendimento as BPMM é parte essencial que faz cumprir a garantia da qualidade (ALMEIDA, 2017; FANTIN e RODRIGUES, 2019).

3.3 CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

O controle de qualidade de medicamentos garante à tríade de eficácia, qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos junto ao seu mercado consumidor. Portanto, esta etapa é uma das mais importantes na manipulação de um medicamento. O Sistema de Gestão da Qualidade, conhecido também como *Total Quality Management* (TQM) ou Sistema de Qualidade Total (SQT), é um sistema que tem como finalidade gerir, orientar e conscientizar os setores de uma empresa, buscando a qualidade dos processos e, no final, a aprovação do cliente. Um SQT eficaz, deve possuir ferramentas que demonstram o índice de qualidade e seus resultados (PINHEIRO, 2017; QUEIROZ *et al.*, 2020).

Algumas ferramentas de qualidade (folha de verificação, gráfico de controle, histograma e fluxograma) podem ser utilizadas na farmácia magistral, uma vez que, garantem o mapeamento de processos e, conseqüentemente, reduzem as perdas, o tempo do processo e evita retrabalhos. Portanto, uma farmácia magistral com um SQT consegue aumentar seu lucro e atender de forma eficaz as exigências de seus clientes (SILVA GF, 2019).

De uma forma geral, todos os processos na farmácia magistral devem ser controlados e documentados. O setor responsável por esse gerenciamento é a Garantia da Qualidade, que faz cumprir os requisitos legais do setor, definido pelas BPF, que abrange o controle de instalações, recursos humanos, equipamentos, armazenamento, manipulação, conservação, transporte e dispensação dos produtos magistrais. A Garantia da Qualidade desses produtos é exigência da ANVISA através da RDC 67/2007. Os processos e as características dos insumos devem ser controlados e registrados, de acordo com a sua complexidade, para garantir as especificações da qualidade e a rastreabilidade, mantendo assim a integridade do produto final e preservando a saúde do usuário (BRASIL, 2007; MATTE *et al.*, 2019; MOTA *et al.*, 2017).

Algumas ferramentas contribuem para a construção de um bom Sistema de Gestão da Qualidade, algumas delas são: procedimentos operacionais padrão (POP) para todas as atividades importantes na farmácia magistral, o Manual de Boas Práticas de Manipulação que descreve as especificações dos materiais, os registros de manipulação (ordens/fichas de manipulação) que garantem a rastreabilidade, os registros de temperatura e umidade, recebimentos dos materiais, reclamações de clientes, treinamento periódico para os funcionários, qualificação dos fornecedores e dos equipamentos e as auditorias internas (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A ANVISA também estabelece que as matérias-primas devem vir acompanhadas dos respectivos Certificados de Análise encaminhados pelos fabricantes/fornecedores. Ensaio físico-químico e microbiológico também devem ser realizados para monitorar a qualidade da água do estabelecimento, mantendo sempre os respectivos registros. A farmácia magistral pode decidir realizar ou terceirizar os testes mediante contrato acordado e controlado entre as partes, de modo a evitar erros na análise de qualidade. As empresas responsáveis por realizar os ensaios devem estar tecnicamente capacitadas para este fim (BRASIL, 2007; ALMEIDA, 2017).

A qualidade dos medicamentos magistrais não pode ser utilizada apenas como um requisito legal. Os medicamentos devem atender aos requisitos que satisfaçam as especificações de qualidade atribuída durante todo o processo magistral de forma padronizada para não colocar os pacientes em risco, garantindo a eficácia, qualidade e segurança terapêutica. Para chegar a este objetivo o Sistema da Qualidade Farmacêutica deve permitir, entre outras coisas, que a elaboração do produto seja alcançada promovendo a melhoria contínua da qualidade durante toda a sua manipulação (SARTURI, 2017).

3.4 CONTROLE DO PROCESSO MAGISTRAL

O controle do processo magistral tem como objetivo alcançar as melhorias necessárias em todo o processo de manipulação em uma farmácia magistral. Dessa forma, para obter produtos manipulados com segurança e qualidade é necessário que as farmácias cumpram as determinações propostas pelas BPMF definidas pela RDC 67/2007 (TRINDADE *et al.*, 2018).

O controle do processo magistral deve garantir que as variáveis do processo sejam minimizadas, evitando que produtos não conformes sejam manipulados. Através das especificações de todos os insumos farmacêuticos e tendo um procedimento padronizado de compra, fornecedores, manipulação e documentação, a farmácia magistral evita reprovações de insumos pelo controle de qualidade, devoluções de produtos e problemas com seus fornecedores e clientes (BARBOSA, 2017; FANTIM e RODRIGUES, 2019).

Diferentes fornecedores, por exemplo, podem resultar em muitos IFA exibindo polimorfos. O polimorfismo é definido (HALEBLIAN & MCCRONE, 1969) como sendo a capacidade que um composto possui de cristalizar em estruturas distintas. Essas alterações estruturais induzem variações nas propriedades químicas e físicas do IFA como solubilidade, taxa de dissolução, ponto de fusão, densidade, morfologia do cristal, propriedades ópticas e mecânicas, entre outras (SANTOS, 2019; SILVA IG, 2019).

Somente em 1998 com o fato ocorrido com o Ritonavir é que as agências reguladoras de medicamentos como a *Food and Drug Administration* (FDA) reconheceram a importância de supervisionar a ocorrência de polimorfismo em IFA. O Ritonavir é um antirretroviral, que segundo relatos da companhia Abbott[®] (laboratório responsável pela sua fabricação) houve uma mudança na estrutura cristalina do IFA que estava afetando sua biodisponibilidade. Após dois anos de seu lançamento, houve relatos de ineficácia devido ao fenômeno de polimorfismo, levando a sua retirada do mercado mundial, desencadeando um prejuízo de aproximadamente meio bilhão de dólares a companhia Abbott[®] (PINHEIRO, 2019; TEODORO *et al.*, 2018).

Outro exemplo de IFA com características polimórficas é o mebendazol, utilizado para tratamento de infecções por helmintos, que apresenta três formas cristalinas diferentes A, B e C, sendo que nestas três formas os comportamentos físicos, físico-químicos e tóxicos são diferentes. Estudos subsequentes realizados confirmaram que a forma C é a mais eficaz para o tratamento anti-helmíntico; a forma cristalina B apresenta maior toxicidade e a forma cristalina A é a menos tóxica, porém é menos solúvel e menos lipofílica o que ocasiona uma grande dificuldade na absorção e biodisponibilidade do IFA. No Brasil, desde 2007 durante todo o processo de desenvolvimento de medicamentos genéricos, similares ou inovadores, a ANVISA

exige para o registro ou renovação (pós-registro), informações sobre prováveis polimorfos e os métodos analíticos para a sua detecção tanto na matéria-prima quanto no produto (TEODORO, 2019; DEZENA, 2020).

As alterações provocadas pelo fenômeno polimorfismo podem ter um impacto significativo na biodisponibilidade, processabilidade (fluxo do pó, compressibilidade, entre outras) e estabilidade química e física que podem comprometer a qualidade dos medicamentos manipulados. Com a padronização dos fornecedores, é possível garantir a qualidade (especificação requerida) dos produtos, estabilidade e confiança (poucas falhas). A estabilidade apresentada pelos polimorfos, faz com que o IFA apresente um ponto de fusão mais elevado e uma solubilidade mais baixa, ou seja, garante toda arquitetura físico-química durante seu processo de armazenamento e consumo (SILVA IG, 2019).

A padronização de excipientes também é fundamental durante o controle do processo magistral. Excipientes não padronizados podem influenciar nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, alterando a solubilização e permeabilidade do IFA, influenciando diretamente a biodisponibilidade. Os excipientes devem ser selecionados com base na literatura técnica e científica. A RDC 67/2007, alterada parcialmente pela RDC 87, de 21 de novembro de 2008, preconiza que os excipientes utilizados na manipulação de medicamentos devem ser padronizados pela farmácia de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, em todas as preparações magistrais e oficinais (BRASIL, 2008; BARBOSA, 2017).

Na homogeneização do produto e no processo de manipulação, devem ser empregados os mesmos excipientes e a mesma metodologia utilizada para obtenção do medicamento, garantindo assim medicamentos com perfil de dissolução ideal para as formas farmacêuticas sólidas, como as cápsulas. A segurança e eficácia de medicamentos magistrais também estão relacionadas diretamente com a uniformidade das doses unitárias. Portanto, a manipulação precisa de seleção criteriosa de IFA e da dosagem ideal para alcançar a eficácia terapêutica. Falhas durante as técnicas de manipulação podem ocasionar variações na uniformidade do conteúdo e teor do IFA podendo levar a toxicidade quando em doses elevadas como também a ineficácia no tratamento quando em doses sub-terapêuticas (Brasil, 2007; MATTE *et al.*, 2019).

O processo de mistura deve ocorrer de forma homogênea, sem separação das partículas, misturando pós com características semelhantes tamanho, forma e densidade. A correta execução do processo de mistura de pós na manipulação magistral, busca sempre a segurança e reprodutibilidade no referido processo, principalmente contendo IFA de baixo índice terapêutico. Dessa forma não ocorre variações na quantidade de IFA, resultando em um

produto com alta qualidade, além de não oferecer riscos ao usuário do medicamento (FUGI, 2020).

Considerando a necessidade do mercado e para contribuir com as especificações de controle de qualidade, destaca-se o desenvolvimento e a validação de metodologia analítica para garantir a padronização e reprodutibilidade do processo magistral. A validação de um método deve assegurar, através de estudos experimentais, que este atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Portanto, deve apresentar seletividade, linearidade, precisão, exatidão e robustez adequadas à análise (GOMES, 2020).

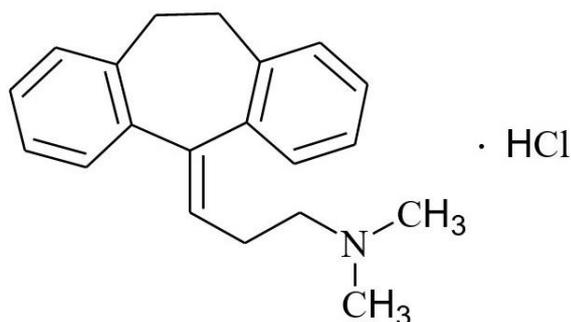
3.5 CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA

O cloridrato de amitriptilina foi aprovado pela FDA e introduzido no mercado dos EUA pela primeira vez em 1977, fabricado pela Sandoz[®]. É amplamente prescrito e comercializado no Brasil sob várias marcas, dentre os principais nomes comerciais pode-se destacar: Amytril[®], Limbitrol[®] e Protanol[®] (FERREIRA e SOARES, 2020).

É um medicamento da classe dos Antidepressivos Tricíclicos (ADTs). Os ADTs bloqueiam a captação de norepinefrina e serotonina no neurônio pré-sináptico e, melhoram o humor e o alerta mental. Dentre os medicamentos da classe ADTs, o cloridrato de amitriptilina é o mais prescrito, sendo eficaz no tratamento de depressão moderada e grave. Alguns pacientes com transtorno de pânico também respondem ao tratamento. Tem sido usado para auxiliar a prevenção da enxaqueca e tratar síndromes de dor crônica (por exemplo, dor neuropática), nas inúmeras condições em que a causa da dor é desconhecida (WHALEN *et al.*, 2016; OLIVEIRA, 2018).

A fórmula molecular do cloridrato de amitriptilina é $C_{20}H_{23}N.HCl$, sua massa molecular é de $277,4 \text{ g.mol}^{-1}$. Cloridrato de (2-butil-3-benzofuranil)-[4-[2-(dietilamino) etoxi]-3,5-diiodofenil]-metanona é a sua nomenclatura IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) e sua estrutura molecular se apresenta na Figura 3. É facilmente solúvel em água e em álcool etílico, e apresenta-se sob a forma de um pó branco ou quase branco ou cristais incolores (BRASIL, 2019).

Figura 3 - Estrutura molecular do cloridrato de amitriptilina em duas dimensões



Fonte: Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (2019).

O mecanismo de ação da amitriptilina está relacionado à inibição da bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina, essa atividade acaba potencializando ou prolongando a atividade neural. A absorção é rápida e ocorre no trato gastrointestinal, as concentrações plasmáticas são atingidas dentro de 6 horas. A distribuição ocorre em todo o corpo, sendo a amitriptilina extensivamente ligada as proteínas plasmáticas do plasma e teciduais. A amitriptilina é desmetilida no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450, em seu metabolito primário, nortriptilina. A excreção ocorre na urina e, a meia vida de eliminação foi estimada em cerca de 9 a 25 horas (BREUNIG, 2018).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) da FDA, o cloridrato de amitriptilina pertence à classe I, sendo bem solúvel e bem permeável. Por ser uma substância controlada, de acordo com a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 do Ministério da Saúde, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, necessita de um controle mais rígido do que o controle existente para as substâncias comuns (FERREIRA e SOARES, 2020).

Por ser uma substância controlada, que necessita de um controle mais rígido do que o controle existente para as substâncias comuns, o controle de qualidade é uma das principais etapas para que as farmácias magistrais possam garantir um produto seguro ao consumidor, sendo imprescindível assegurar a eficácia, segurança e a qualidade dos medicamentos.

4 METODOLOGIA

4.1 DESCRIÇÃO

O presente trabalho foi realizado no Laboratório Multidisciplinar VIII da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE), na cidade de João Pessoa. Foram utilizados métodos gerais farmacopeicos e complementares disponíveis na literatura aplicados às formas farmacêuticas, relevantes para a garantia da qualidade, segurança e eficácia do medicamento acabado. As cápsulas (nº 03) magistrais de cloridrato de amitriptilina avaliadas foram obtidas de uma farmácia de manipulação do município de João Pessoa (manipuladas de acordo com o processo descrito no item 4.3.2).

4.2 MATERIAIS

4.2.1 Matérias-primas

Cloridrato de amitriptilina (Via Farma, São Paulo); Excipiente Celulomax E[®] (Fragon, São Paulo); Água purificada (Osmose Reversa); Ácido clorídrico (Dinâmica, São Paulo).

4.2.2 Equipamentos e vidrarias

Balança analítica modelo M214-AIH (Bel Engineering[®]); Balão volumétrico (de 10, 25, 50, 100 e 1000 mL); becker (10 e 50 mL); proveta 25 mL; desintegrador modelo L300 (Ethik Technology[®]); Espectrofotômetro Ultravioleta-Visível (UV-Vis) modelo K37-VIS da KASVI[®]; Lavadora de Ultrassom (banho de ultrassom) modelo Q3.8/40 da Eco-Sonics[®].

4.3 MÉTODOS

4.3.2. Padronização do processo de encapsulamento

Para a padronização do processo foram adquiridas 60 cápsulas de cloridrato de amitriptilina obtidas por uma farmácia de manipulação. As operações de pesagem e analista foram registradas e uniformizadas. A padronização do processo de mistura foi realizada a partir de um planejamento fatorial 2^2 , variando-se dois níveis (+) e (-) e dois fatores: tempo do processo de mistura no misturador de copos com esferas de porcelana e concentração do IFA

(Tabela 1). Foram obtidos 04 lotes de cápsulas de cloridrato de amitriptilina, descritos na Tabela 2.

Tabela 1 - Delineamento fatorial utilizando dois fatores e dois níveis para cápsulas de cloridrato de amitriptilina

Fatores	Níveis
(1) Tempo de mistura	(+) 8 minutos (-) 5 minutos
(2) Concentração do IFA	(+) Cloridrato de Amitriptilina 25 mg (-) Cloridrato de Amitriptilina 10 mg

Fonte: Dados do autor (2021).

Tabela 2 - Planejamento qualiquantitativo para o preparo de cápsulas de cloridrato de amitriptilina

Formulações	Tempo (minutos)	Concentração do IFA (mg)	Planejamento 2²	
F1	5	10 mg	-	-
F2	8	10 mg	+	-
F3	5	25 mg	-	+
F4	8	25 mg	+	+

Fonte: Dados do autor (2021).

Para o processo de padronização foi, ainda, avaliado a influência do tipo de processo de mistura, comparando o processo mecânico utilizando o misturador de copos e o método manual de mistura, utilizando o gral e pistilo (Tabela 3).

Tabela 3 - Formulações obtidas por mistura manual utilizando gral e pistilo.

Formulações	Concentração do IFA (mg)
F5	10 mg--
F6	25 mg-

Fonte: Dados do autor (2021).

4.3.2 Controle de qualidade físico-químico

4.3.2.1. Peso médio

As cápsulas de amitriptilina foram avaliadas com relação ao peso médio a partir da pesagem de 20 unidades em balança analítica Bel Engineering®. Os valores individuais foram registrados e o peso médio determinado. Será aceito uma variação de peso de $\pm 10,0\%$, de acordo com a Tabela 3, e apenas duas unidades fora do intervalo especificado, desde que nenhuma delas esteja acima ou abaixo do dobro da variação da porcentagem permitida (BRASIL, 2019).

Figura 4 - Balança analítica utilizada no ensaio de peso médio

FONTE: site da fabricante BEL Engineering®.

Tabela 4 - Limites de aceitação farmacopeicos para os diferentes tipos de cápsulas

FORMA FARMACÊUTICA EM DOSE UNITÁRIA	PESO MÉDIO	LIMITE DE VARIAÇÃO
CÁPSULAS DURAS E MOLES, CÁPSULAS VAGINAIS	MENOS DE 300MG	±10%
	MAIS DE 300MG	±7,5%

Fonte: Adaptado Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição (2019).

4.3.2.2 Teste de desintegração

O ensaio de desintegração foi realizado em desintegrador Ethik Technology L300 (Figura 5), a partir da adição de 6 cápsulas em cada um dos seis tubos da cesta do equipamento, omitindo-se os discos, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão, por 15 minutos. Ao final do tempo especificado na farmacopeia, foi interrompido o movimento da cesta e observado o material em cada um dos tubos. Todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole (BRASIL, 2019).

Figura 5 - Desintegrador de cápsulas e comprimidos utilizado no ensaio

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

4.3.2.3 Doseamento

Para a quantificação do IFA nas cápsulas foi utilizado o método de doseamento de cápsulas de amitriptilina da Farmacopeia Brasileira (6ª Edição). Foram pesadas 20 cápsulas, seu conteúdo foi removido e pesou-se novamente. A partir do peso médio obtido foi pesado o equivalente a 10 mg de cloridrato de amitriptilina e diluído sucessivamente até a concentração de 0,001% (p/v), utilizando o ácido clorídrico 0,1 M como solvente. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando-se o mesmo solvente. Depois de determinar as absorvâncias das soluções resultantes no comprimento de onda de 239 nm, utilizando-se ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero, foi possível calcular a quantidade de $C_{20}H_{23}N.HCl$ nas cápsulas, a partir das leituras obtidas (BRASIL, 2019).

Figura 6 - Espectrofotômetro utilizado no ensaio de doseamento e uniformidade de dose unitária



Fonte: site oficial da fabricante KASVI®. © Copyright - Todos os direitos reservados.

4.3.2.4 Uniformidade de dose unitária

O ensaio de uniformidade de dose unitária foi realizado utilizando o método da Uniformidade de Conteúdo descrito na Farmacopeia Brasileira (6ª Edição). Uma amostragem constituída de 10 cápsulas foi individualmente quantificada e os valores dos teores foram submetidos a análise estatística através do cálculo do valor de aceitação (VA). Quando o valor de VA for igual ou menor que o limite L1 ($L1=15$), as amostras serão consideradas uniformes. Se o valor de VA for superior a L1, será realizado o ensaio com mais 20 cápsulas, e o valor de VA será novamente calculado e deverá ter valor igual ou menor que o limite L2 ($L2=25$) para que as amostras sejam consideradas uniformes (BRASIL, 2019). Para o cálculo do VA, será utilizada a Equação 1, as variáveis e valores de aceitação da equação, estão descritas na Tabela 5.

$$VA = M - \bar{X} + ks \text{ (Equação 1)}$$

Tabela 5 - Termos e expressões para o cálculo do Valor de aceitação (VA)

Variável	Definição	Condições	Valores
X	Média dos conteúdos individuais (x_1, x_2, \dots, x_n), expressa como porcentagem da quantidade declarada.		
n	Número de unidades testadas		
K	Constante de aceitabilidade	Se $n = 10$, então $k =$ Se $n = 30$, então $k =$	2,4 2,0
M a ser utilizado quando $T \leq 101,5$ (caso 1)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$, 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 L1 = 15,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
T	Média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem.	Média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem.	

Fonte: Adaptado Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição (2019).

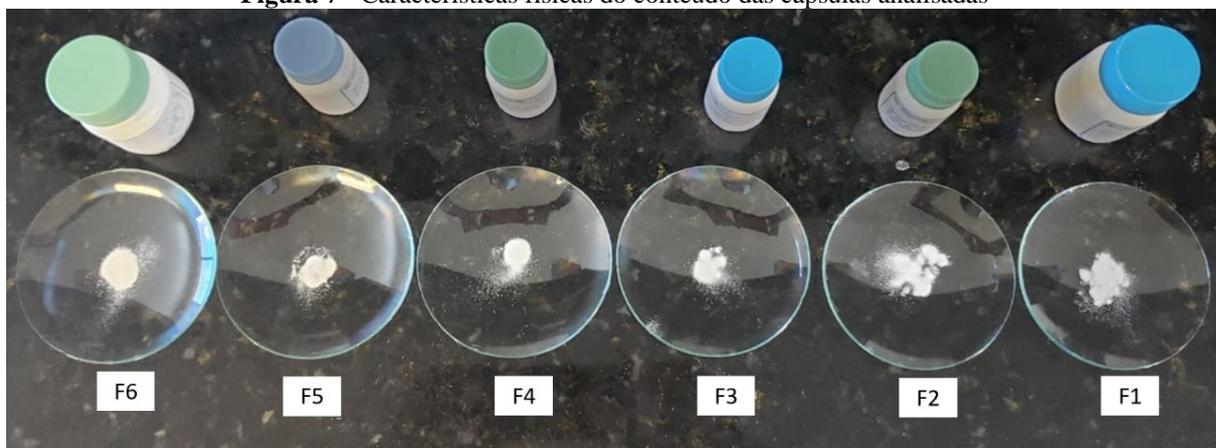
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. DESCRIÇÃO DOS ASPECTOS VISUAIS

O conteúdo das cápsulas avaliadas apresentou pó com características branca, cristalina e com partículas de tamanho e formas irregulares como mostrado na Figura 7. É possível observar uma maior quantidade de partículas irregulares para as amostras F1, F2 e F3.

De acordo com Lameiras (2019), o tamanho e a forma das partículas influenciam diretamente no ensaios de peso médio e uniformidade de dose unitária, devido a mistura do IFA e os excipientes não ocorrer de forma equilibrada. Este problema seria facilmente resolvido com a tamisação da mistura dos pós em gral e pistilo ou com esferas de porcelana no misturador mecânico. O autor concluiu que ao variar o tamanho das partículas na mistura pode levar à segregação das partículas do IFA após o preenchimento das cápsulas, ocasionando um desvio de qualidade.

Figura 7 - Características físicas do conteúdo das cápsulas analisadas



Fonte: Dados do autor (2021).

5.2 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

Os resultados do ensaio de determinação de peso médio estão apresentados nos Gráficos de 1 a 6. As amostras F1, F2, F4, F5 e F6 foram aprovadas no ensaio, apresentando pesos dentro dos limites de variação aceitáveis de 10%, para cápsulas com peso inferior a 300 mg, de acordo com a Farmacopeia Brasileira. No entanto, as amostras F1 (Gráfico 1) e F2 (Gráfico 2) apresentaram duas e uma cápsula, respectivamente, com pesos próximos aos limites de variação. Para a amostra F3, foi observado uma distribuição irregular dos pesos das cápsulas

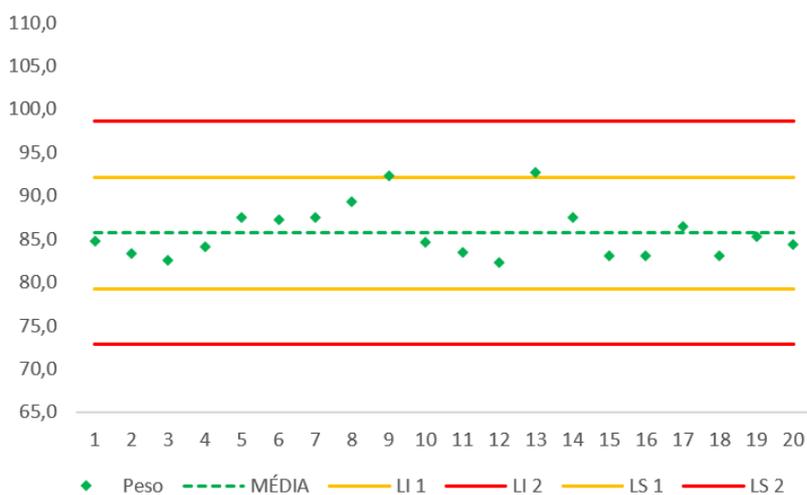
(Gráfico 3), os resultados mostram pesos fora da variação aceitável, indicando um possível desvio de qualidade no processo de manipulação para esta amostra.

Os resultados para as amostras F1, F2 e F3 podem ser explicados pela irregularidade do tamanho das partículas dos pós o que pode ocasionar variação no preenchimento das cápsulas. Além disso, as amostras F1 e F2 apresentam a dose mais baixa de cloridrato de amitriptilina (10 mg), este fato corrobora com o resultado da variação de peso. Segundo Benassi (2019), pós com ampla distribuição de tamanho de partícula apresentam baixa fluidez e são difíceis de misturar uniformemente. Portanto, a manipulação da formulação não é simples e precisa ser monitorada.

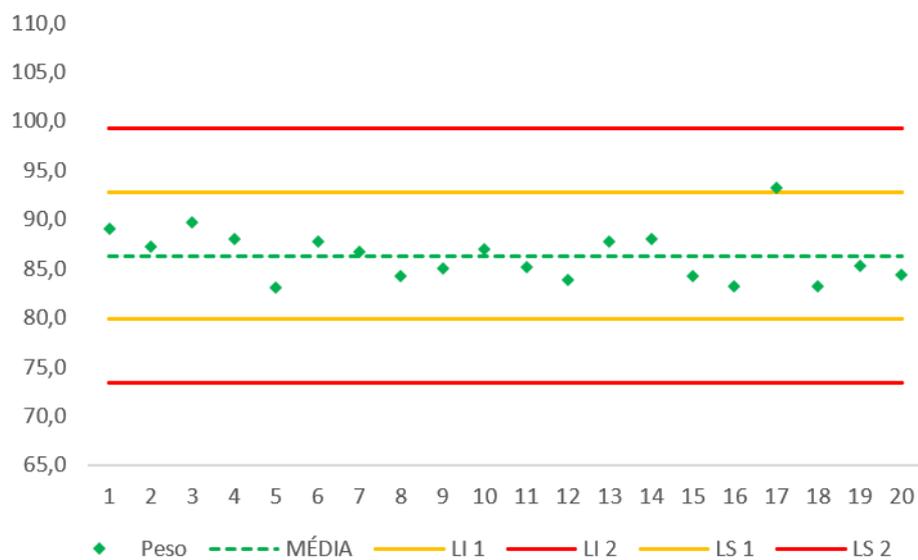
Por meio do peso médio das cápsulas, é possível estabelecer nas farmácias magistrais um controle estatístico do processo de encapsulamento. Amostras fora dos limites especificados ressaltam a importância de investigar e monitorar possíveis desvios no processo, como nas etapas de tamisação e mistura dos pós. A variação do peso médio inferior ou superior ao especificado pode interferir nas análises de doseamento e desintegração das cápsulas magistrais (MELO *et al.*, 2019).

De acordo com Lourenço *et al.* (2019), a avaliação do peso médio está relacionada com o peso das formas farmacêuticas, dessa forma, pode influenciar na concentração do IFA em cada unidade. A partir da realização deste teste é possível sugerir que o produto possui a dose terapêutica adequada, pois medicamentos com dosagens menores podem não produzir a ação terapêutica esperada e os medicamentos com dosagens maiores podem causar efeitos colaterais ou até mesmo ocasionar intoxicação medicamentosa, gerando complicações para o estado de saúde do paciente.

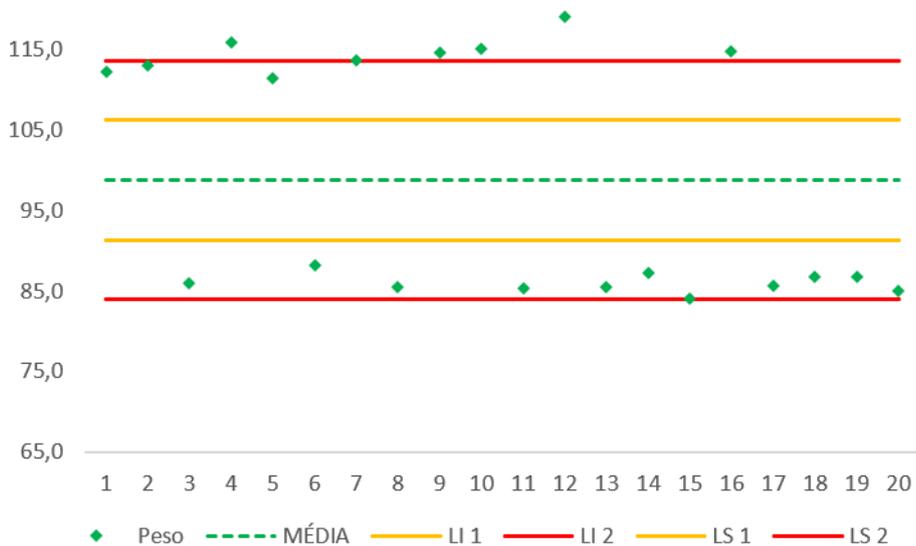
Gráfico 1 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F1



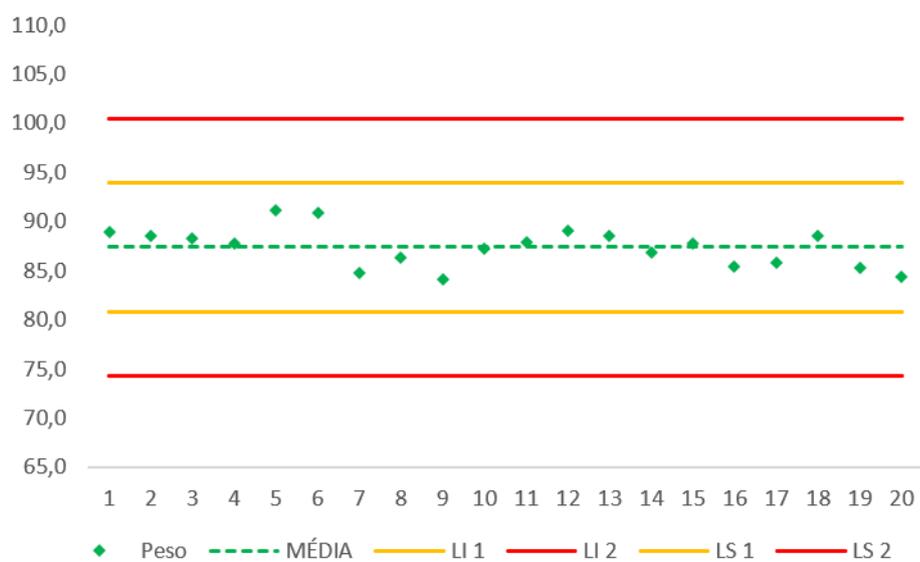
Fonte: Dados do autor (2021).

Gráfico 2 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F2

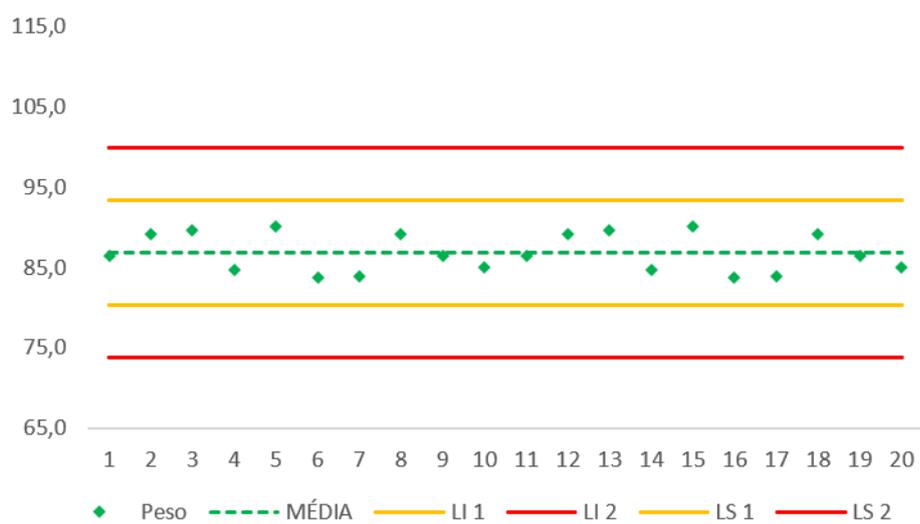
Fonte: Dados do autor (2021).

Gráfico 3 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F3

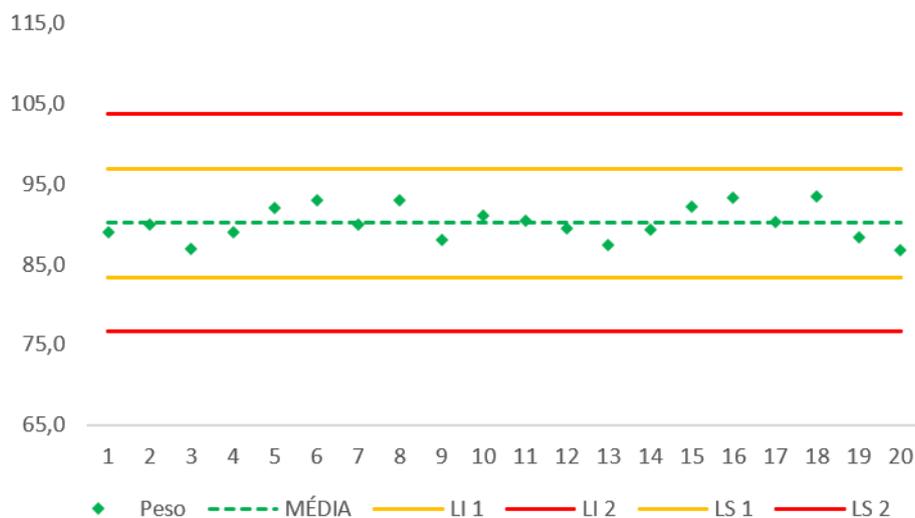
Fonte: Dados do autor (2021).

Gráfico 4 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F4

Fonte: Dados do autor (2021).

Gráfico 5 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F5

Fonte: Dados do autor (2021).

Gráfico 6 - Carta controle de avaliação do peso médio das cápsulas de cloridrato de amitriptilina F6.

Fonte: Dados do autor (2021).

5.3 DESINTEGRAÇÃO

As amostras F1, F2, F3, F4, F5 e F6 apresentaram tempo de desintegração inferior ao preconizado na Farmacopeia Brasileira (6ª edição) que é de 15 minutos. Conforme Pereira *et al.* (2021), a reprovação de uma cápsula no teste de desintegração indica que o produto pode ter passado por um erro durante a manipulação, o que pode se estender para todo o lote. Ainda, segundo Bisharat *et al.* (2019), sem a desintegração da forma farmacêutica, o IFA não consegue se dissolver e, portanto, a sua absorção e ação no organismo podem estar comprometidas.

Tabela 6 - Avaliação do tempo de desintegração das cápsulas de cloridrato de amitriptilina

Formulação	Tempo (min)
F1	5,43 ± 0,561
F2	5,13 ± 0,128
F3	6,34 ± 0,468
F4	7,27 ± 0,234
F5	6,07 ± 0,124
F6	6,34 ± 0,456

Fonte: Dados do autor (2021).

5.4 DETERMINAÇÃO DO DOSEAMENTO

O método analítico utilizado para a quantificação de cloridrato de amitriptilina é farmacopeico. No entanto, de acordo com a RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017, os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial avaliando os parâmetros seletividade, precisão e exatidão.

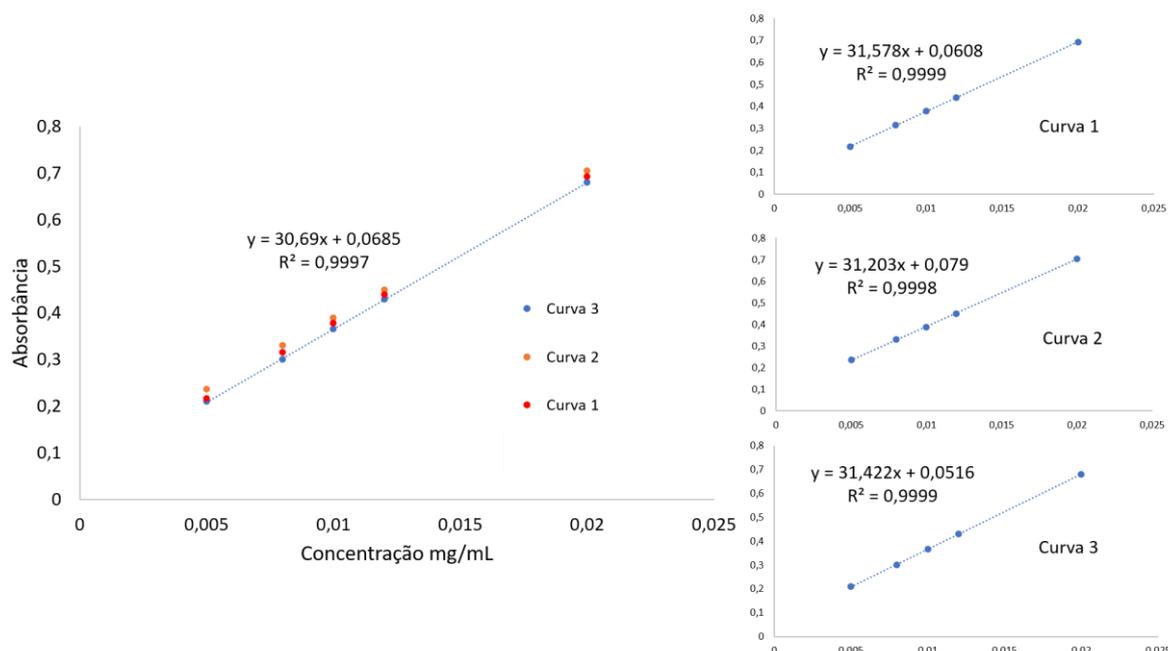
A linearidade é um parâmetro que demonstra a relação diretamente proporcional entre a resposta do instrumento e a concentração conhecida do analito em uma amostra (BRASIL, 2019). Inicialmente, foram construídas 3 curvas de calibração, autênticas, ou seja, com 3 soluções estoques, distintas, e a partir delas obter 5 concentrações diferentes de cloridrato de amitriptilina. As concentrações em estudo foram, 0,005; 0,008; 0,01; 0,012 e 0,015 mg/mL. Os valores médios para a construção da curva estão apresentados na Tabela 7 e a representação gráfica das três curvas analíticas do IFA amitriptilina, na faixa de variação entre 50 a 200 %, estão apresentadas na Figura 8. Uma curva de calibração é considerada adequada se o desvio entre os níveis é inferior a 5% e se o coeficiente de correlação linear é superior a 0,99. Desta forma, é possível inferir que existe uma correlação linear entre o aumento da concentração e a resposta analítica do equipamento, atendendo ao parâmetro de linearidade do método.

Tabela 7 - Valores de absorvância das curvas analíticas obtidas

Concentração mg/mL	Absorvância			Valor médio	Coeficiente de variação (%)
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
0,005	0,217	0,227	0,210	0,218	3,91
0,008	0,315	0,330	0,301	0,315	4,59
0,01	0,378	0,389	0,365	0,377	3,18
0,012	0,439	0,450	0,430	0,439	2,27
0,015	0,692	0,705	0,680	0,692	1,80

Fonte: Dados do autor (2021).

Figura 8 - Curvas de calibração de amitriptilina, com apresentação da equação da reta e coeficiente de determinação



Fonte: Dados do autor (2021).

Na avaliação do parâmetro de precisão foram avaliadas as precisões intradia (no mesmo dia), através da Repetibilidade, e interdia (em dois dias diferentes), através da Precisão Intermediária. Os resultados mostram que o método é preciso, uma vez que os coeficientes de variação das amostras intradia e quando comparados interdia foram inferiores a 5% (Tabela 8).

Tabela 8 - Dados de precisão para o método de quantificação de amitriptilina

Concentração	Absorbância	Repetibilidade (%)	Absorbância	Precisão Intermediária	Coefficiente de variação (%)*
0,01 mg/mL	0,378	100,00	0,357	94,44	3,7%
	0,367	97,09	0,348	92,06	
	0,382	101,06	0,379	100,26	
	0,362	95,77	0,366	96,83	
	0,380	100,53	0,354	93,65	
	0,357	94,44	0,342	90,48	
CV%		2,8%		3,5%	

*Coeficiente de variação da precisão intermediária.

Fonte: Dados do autor (2021).

A exatidão do método também foi avaliada, as concentrações foram 0,08 mg/mL, 0,1 mg/mL e 0,12 mg/mL, estas concentrações representam 80%, 100% e 120% da faixa de trabalho da curva de calibração, como descrito na RDC 166 (Tabela 9). A partir da análise dos

dados, podemos verificar que o método proposto cumpre com os parâmetros de exatidão avaliados, pois para todas as concentrações o valor da recuperação variou na faixa de 95,22% a 100,45%, sendo permitidas variações inferiores a $\pm 5\%$ do valor real esperado.

Tabela 9 - Dados de exatidão para o método de quantificação de amitriptilina

Concentração	Absorbância	Concentração obtida	Recuperação %	Coefficiente de variação (%)
0,008 mg/mL	0,315	0,0078	99,68	2,8%
	0,312	0,0079	98,73	
	0,301	0,0073	95,25	
0,01 mg/mL	0,378	0,0100	100,00	1,2%
	0,370	0,0098	97,88	
	0,360	0,0095	95,22	
0,012 mg/mL	0,439	0,0116	97,95	1,8%
	0,433	0,0117	97,96	
	0,444	0,0120	100,45	

Recuperação: (valor obtido/valor real) x 100

Fonte: Dados do autor (2021).

Após confirmação através da validação parcial da confiabilidade do método analítico, foi realizado o ensaio de doseamento para todas as amostras F1, F2, F3, F4, F5 e F6 (Tabela 10). De acordo com Breunig (2018), a realização do teste de doseamento dos IFAs é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, uma vez que concentrações acima ou abaixo podem causar toxicidade e ineficácia terapêutica, comprometendo assim o quadro clínico do paciente.

É possível observar que o lote F1 apresentou um teor abaixo da especificação farmacopeica de 90% a 110%, o que determina a reprovação da amostra no ensaio. Segundo Melo *et al.* (2019), a reprovação de amostras de cápsulas no ensaio de doseamento pode ser devido à ausência de uniformidade da dose, uma vez que as cápsulas são preenchidas manualmente. Além disso, o autor cita a possibilidade de as farmácias trabalharem com matérias-primas com quantidade inferior ao determinando para diminuir os custos.

A amostra F3 apresentou um desvio padrão elevado entre os resultados (CV= 7,78%), fato que pode ser explicado pela grande variação de peso médio obtido para essa amostra. As amostras F2, F4, F5 e F6, apresentaram um teor atendendo a faixa de especificação, no entanto, para a amostra F2, o resultado apresentou um teor próximo ao limite inferior farmacopeico de 90%. Valores próximos aos limites farmacopeicos devem ser investigados, uma vez que variações intrínsecas e esperadas do processo de manipulação podem levar a reprovação do lote (KAIALY, 2016).

Tabela 10 - Determinação do doseamento de cápsulas de amitriptilina

Amostras	ABS	Quantidade em mg/ml	Teor (%)	Quantidade em mg/cáp
F1	0,341	0,0089	90,0	8,87
	0,350	0,0092	92,0	9,16
	0,322	0,0083	85,0	8,27
Média	0,34	0,0088	89,3	8,77
CV%	5,21	5,21	5,21	5,21
F2	0,359	0,0094	94,9	9,44
	0,327	0,0084	86,5	8,43
	0,335	0,0087	88,7	8,68
Média	0,340	0,0088	90,0	8,85
CV%	4,89	5,96	5,96	5,96
F3	0,362	0,0095	95,7	23,85
	0,402	0,0108	106,3	27,01
	0,410	0,0111	108,4	27,65
Média	0,391	0,0104	103,5	26,17
CV%	6,57	7,78	7,78	7,78
F4	0,358	0,0094	94,7	23,53
	0,360	0,0095	95,2	23,69
	0,367	0,0097	97,1	24,24
Média	0,361	0,0095	95,8	23,82
CV%	1,30	1,57	1,57	1,57
F5	0,370	0,0098	97,8	9,79
	0,355	0,0093	93,9	9,31
	0,369	0,0098	97,6	9,76
Média	0,364	0,0096	96,5	9,62
CV%	2,30	2,76	2,76	2,76
F6	0,362	0,0095	95,7	23,85
	0,371	0,0098	98,15	24,55
	0,358	0,0094	94,71	23,53
Média	0,364	0,0096	96,21	23,98
CV%	1,83	2,20	2,20	2,20

ABS: Absorbância, mg/ml: miligramas por mililitro, %: porcentagem, mg/cáp.: miligramas por cápsula, CV: coeficiente de variação.

Fonte: Dados do autor (2021).

5.5 DETERMINAÇÃO DE UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA

De acordo com Spirandeli (2020), o teste de uniformidade de dose unitária permite avaliar a quantidade de IFA em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas, assegurando a administração de doses corretas ao paciente.

Os resultados de uniformidade de dose obtidos para as amostras F1, F2, F3, F4, F5 e F6 (Tabela 11-16), mostram que as amostras F1 e F3, foram reprovadas no teste, uma vez que apresentaram um valor de aceitação (VA) superior ao limite permitido de $L1=15$, sendo de 15,28 e 40,39, respectivamente. Este desvio de qualidade para as amostras F1 e F3 pode ser explicado pelo pouco tempo do processo de mistura (5 minutos) no misturador mecânico com esferas de porcelana, aliado, a presença de partículas irregulares nestas amostras. É possível

sugerir que o processo de redução do tamanho das partículas no processo de mistura não é eficiente corroborando com a variação na uniformidade de doses (HERTEL *et al.*, 2017).

As amostras F2, F4, F5 e F6, foram aprovadas, apresentando valores de VA de 9,46; 13,25; 10,88 e 12,17, respectivamente. Para a amostra F2, é possível observar ainda, valores de teor próximos ao limite farmacopeico, como já havia sido observado nos ensaios de doseamento.

Segundo Eserian (2018), formulações com baixa dosagem tem uma proporção relativamente maior de excipientes que do IFA, o que representa muitos obstáculos durante a formulação e o desenvolvimento do processo de fabricação. Conseqüentemente, estas formulações apresentam dificuldade em obter a uniformidade de conteúdo adequada, que é um dos atributos de qualidade imprescindíveis para obter doses seguras e eficazes.

Segundo Fayed *et al.* (2020), três fatores podem contribuir diretamente para problemas de uniformidade de conteúdo, como; a distribuição não uniforme do IFA no processo de mistura e granulação, a segregação da mistura do pó ou granulação durante as operações farmacêuticas nos processos de manipulação e a variação do peso das cápsulas.

As amostras F4, F5 e F6 apresentaram os melhores resultados obtidos no processo de avaliação da qualidade das cápsulas de amitriptilina. Avaliando o planejamento fatorial é possível observar que o misturador mecânico e o misturador manual (gral e pistilo) foram eficientes para a mistura dos pós para as amostras, uma vez que F4, F5 e F6 atenderam as especificações dos ensaios. Com relação ao tempo de mistura no misturador mecânico é possível observar que o tempo de 5 minutos não é adequado para as formulações de 10 mg e 25 mg, fato que pode ser observado comparando os resultados de controle das amostras F1 e F2 e as amostras F3 e F4, respectivamente, uma vez que as amostras com tempo de mistura de 8 minutos apresentaram os melhores resultados.

Na avaliação da mistura com gral e pistilo, foi possível observar que a técnica é eficiente para a manipulação de cápsulas magistrais, de acordo com os resultados obtidos para as amostras F5 e F6. Este fato, pode estar relacionado a melhor visualização das partículas aglomeradas e a sua pulverização. Segundo Kottlan *et al.* (2021), o tipo de misturador é imprescindível para a eficiência do processo de mistura, além disso, misturadores que são capazes de reduzir as partículas ao mesmo tempo que misturam, são mais efetivos para obter a uniformidade do processo.

Tabela 11 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F1

Cápsulas	Peso	ABS	Concentração (mg)	UC %
1	81,1	0,343	0,0089	89,36
2	82,7	0,351	0,0092	91,90
3	81,3	0,331	0,0086	85,57
4	80,5	0,344	0,0090	89,68
5	82,1	0,346	0,0090	90,32
6	85,5	0,338	0,0088	87,78
7	85,2	0,346	0,0090	90,32
8	85,5	0,345	0,0090	89,99
9	87,3	0,329	0,0085	84,98
10	90,3	0,345	0,0090	89,99
Média	84,15	0,3418	0,0089	88,99
CV	3,75	2,05	2,49	2,49
VA				15,28

ABS: Absorbância, mg/ml: miligramas por mililitro, %: UC: uniformidade de conteúdo, CV: coeficiente de variação.

Fonte: Dados do autor (2021).

Tabela 12 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F2

Cápsulas	Peso	ABS	Concentração (mg)	UC %
1	84	0,348	0,0091	90,95
2	84,1	0,345	0,0090	90,00
3	83,8	0,346	0,0090	90,32
4	83,3	0,346	0,0090	90,32
5	86,7	0,345	0,0090	90,00
6	86,4	0,35	0,0092	91,58
7	80,2	0,348	0,0091	90,95
8	81,8	0,35	0,0092	91,58
9	79,6	0,349	0,0091	91,27
10	82,8	0,345	0,0090	90,00
Média	83,27	0,35	0,0091	90,70
CV	2,78	0,59	0,71	0,71
VA				9,46

ABS: Absorbância, mg/ml: miligramas por mililitro, %: UC: uniformidade de conteúdo, CV: coeficiente de variação.

Fonte: Dados do autor (2021).

Tabela 13 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F3

Cápsulas	Peso	ABS	Concentração (mg)	UC %
1	113,3	0,395	0,0106	105,83
2	114	0,38	0,0101	101,08
3	86,9	0,376	0,0100	99,82
4	116,9	0,439	0,0120	119,77
5	112,4	0,34	0,0088	88,42
6	89,4	0,44	0,0120	120,10
7	114,7	0,432	0,0118	117,55
8	86,5	0,324	0,0083	83,35
9	115,6	0,436	0,0119	118,82
10	116,1	0,336	0,0087	87,15
Média	106,58	0,39	0,01	104,19
CV	12,37	11,75	13,92	13,92
VA				40,39

ABS: Absorbância, mg/ml: miligramas por mililitro, %: UC: uniformidade de conteúdo, CV: coeficiente de variação.

Fonte: Dados do autor (2021).

Tabela 14 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F4

Cápsulas	Peso	ABS	Concentração (mg)	UC %
1	81,40	0,347	0,0091	90,63
2	81,50	0,347	0,0091	90,63
3	82,10	0,358	0,0094	94,12
4	83,00	0,349	0,0091	91,27
5	80,10	0,359	0,0094	94,43
6	81,20	0,346	0,0090	90,32
7	82,10	0,352	0,0092	92,22
8	81,90	0,362	0,0095	95,38
9	81,00	0,355	0,0093	93,17
10	80,20	0,353	0,0093	92,53
Média	81,45	0,3528	0,0092	92,47
CV	1,09	1,59	1,92	1,92
VA				13,25

ABS: Absorbância, mg/ml: miligramas por mililitro, %: UC: uniformidade de conteúdo, CV: coeficiente de variação.

Fonte: Dados do autor (2021).

Tabela 15 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F5

Cápsulas	Peso	ABS	Concentração (mg)	UC %
1	85	0,347	0,0091	90,63
	86	0,347	0,0091	90,63
3	82	0,358	0,0094	94,12
4	81	0,352	0,0092	92,22
5	82	0,359	0,0094	94,43
6	84,2	0,35	0,0092	91,58
7	85,1	0,349	0,0091	91,27
8	81	0,342	0,0089	89,05
9	80,6	0,355	0,0093	93,17
10	80,2	0,353	0,0093	92,53
Média	82,71	0,3512	0,009196	91,96
CV	2,60	1,51	1,82	1,82
VA				10,88

ABS: Absorbância, mg/ml: miligramas por mililitro, %: UC: uniformidade de conteúdo, CV: coeficiente de variação.

Fonte: Dados do autor (2021).

Tabela 16 - Uniformidade de Dose Unitária da amostra F6

Cápsulas	Peso	ABS	Concentração (mg)	UC %
1	83	0,357	0,0094	93,80
2	82	0,347	0,0091	90,63
3	80	0,348	0,0091	90,95
4	81	0,352	0,0092	92,22
5	80	0,369	0,0098	97,60
6	86,2	0,346	0,0090	90,32
7	83,1	0,352	0,0092	92,22
8	81	0,348	0,0091	90,95
9	81,6	0,365	0,0096	96,33
10	84,2	0,353	0,0093	92,53
Média	82,21	0,3537	0,0093	92,75
CV	2,38	2,21	2,66	2,66
VA				12,17

ABS: Absorbância, mg/ml: miligramas por mililitro, %: UC: uniformidade de conteúdo, CV: coeficiente de variação.

Fonte: Dados do autor (2021).

6 CONCLUSÃO

Os ensaios abordados neste trabalho são de enorme relevância para os estudos de controle de qualidade, de forma que visam aprovar as cápsulas que foram manipuladas, pois cada vez mais as farmácias magistrais vêm sendo procuradas pelos pacientes que buscam medicamentos personalizados de acordo com a prescrição médica para seu tratamento.

Ao avaliar os resultados determinados durante a realização desse trabalho, foi possível concluir que o tempo de mistura e a dose em mg de cloridrato de amitriptilina (10 e 25 mg) e a presença de partículas com diferentes tamanhos influenciam na qualidade das cápsulas.

Os processos de mistura com misturador de mecânico (misturador de copos com esferas de porcelana) e manual (gral e pistilo) são eficientes para a manipulação de cápsulas de cloridrato de amitriptilina.

Com relação ao tempo de mistura no misturador mecânico foi possível observar que o tempo de 8 minutos é o mais adequado para as formulações de 10 mg e 25 mg, fato que pode ser observado comparando os resultados de controle das amostras F1 e F3 (5 minutos) e as amostras F2 e F4 (8 minutos), uma vez que as amostras com tempo de mistura de 8 minutos apresentaram os melhores resultados.

Além disso, os estudos comprovam que os processos de encapsulamento sofrem interferências de variáveis distintas devendo ser continuamente monitorados.

Conclui-se, que a padronização de um processo magistral é indispensável para garantir a qualidade das cápsulas, fato que é fundamental para o bom funcionamento e segurança das farmácias magistrais. Portanto, a padronização de todo o processo, além de um controle de qualidade rigoroso, garantirá aos pacientes medicamentos com eficácia terapêutica.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Alana Helen Batista de. **Acompanhamento do processo produtivo e controle de qualidade de dermatos na farmácia Nova Phórmula**. 27f. Monografia (Graduação em Engenharia Química). Centro de Engenharias, Universidade Federal Rural do Semiárido, Mossoró, 2017.

BARBOSA, Pablio Adelino Estevam. **Avaliação da funcionalidade dos excipientes de cápsulas de furosemida manipuladas nas farmácias de Manaus/AM**. 87f. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas. 2017.

BARQUETTE, Bruna do Carmo; BELO, Mariana Coleta Campolina; SILVA, Rafaela Mafia da Cruz; COSTA, André Lima de Oliveira. Avaliação da uniformidade de peso e de doses de ranitidina em cápsulas magistrais. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 29, n. 2, p. 124-132, 2017.

BISHARAT, Lorina; ALKHATIBA, Hatim S.; MUHAISSENA, Suha; QUODBACHB, Julian; BLAIBLEHC, Anaheed; CESPID, Marco; BERARDIC, Alberto. *The influence of ethanol on superdisintegrants and on tablets disintegration*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira. vol. II. 6ª ed.** Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC Nº 87, de 21 de novembro de 2008**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília. 2017.

BREUNIG, Patricia Faber. **Identificação das queixas técnicas como instrumento de farmacovigilância e controle de qualidade de medicamentos antidepressivos dispensados pela rede pública**. 2018.

COELHO, Lúcia Pereira. **Cápsulas moles de gelatina: caracterização dos invólucros e problemas de fábrica**. 2018. 88f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Portugal, 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Guia prático do farmacêutico magistral. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2017.

COUTO, Lílian Rodrigues Moreira Fraga. **Produção de medicamentos magistrais em farmácias-escola: Estudo de caso da Farmácia Universitária da UFF**. 2016. 88f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Administração e Gestão da Assistência Farmacêutica) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.

CRUZ, Erica dos Santos. **Controle de qualidade de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida manipuladas no município de Lagarto-SE**. 2017. Graduação em Farmácia – Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2017.

DEZENA, Renan M. B. *Ritonavir Polymorphism: Analytical Chemistry Approach to Problem Solving in the Pharmaceutical Industry*. **Brazilian Journal of Analytical Chemistry**. v. 7, n. 26, pp 12-17. Campinas, SP. 2020.

DIAS, Kays Lorena Feitosa; FREY, Jaqueline Almeida; MARQUEZ, Carolinne de Oliveira. As vantagens dos medicamentos manipulados x medicamentos industrializados. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação - REASE**. São Paulo, v. 6. n.12, dez. 2020.

ESERIAN, Jaqueline Kalleian. **Avaliação da qualidade farmacêutica de doses de medicamentos psicoativos: implicações na terapêutica medicamentosa**. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. 2018.

FANTIM, Lidia Lourenço Martinelli; RODRIGUES, Renata Lopes. Avaliação das boas práticas de manipulação em farmácias de Mogi Guaçu e Mogi Mirim-SP. **FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas**. n. 16. Mogi Guaçu, SP. 2019.

FARIAS, Fernanda Fernandes; HILINSKI, Ellen Gameiro; MARTINS, Valéria Adriana Pereira; VIEIRA, Edilene Afonso; TRUJILLO, Luz Marina. Divergências nas exigências regulatórias para preparações magistrais e medicamentos industrializados. **Infarma Ciências Farmacêuticas**. v. 33. São Paulo, SP. 2020.

FAYED, Mohamed H.; Abdel-Rahman, Sayed I.; Alanazi, Fars K.; Ahmed, Mahrous O.; Tawfeek, Hesham M. *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, p. 102036, 2020.

FUGI, Tamires Menzanoti. **Dapsona: validação de métodos analíticos para formulações padronizadas na forma farmacêutica cápsula**. Alfenas/MG, 2019. 113f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alfenas, 2019.

GOMES, Thamyres Assíria de Souza. **Desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade de um gel-creme antiacne à base de tintura de própolis**. 63f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Campina Grande. 2020.

HERTEL, Mats; SCHWARZ, E.; KOBLER, M.; HAUPTSTEIN, S.; STECKEL, H.; SCHERLIEß, R. *The influence of high shear mixing on ternary dry powder inhaler formulations*. **International Journal Pharmaceutics**. v. 534, n. 1-12, p. 242–250, 2017.

IGLESIAS-SANCHO, M.; MATEOS, F. Llambí; SALLERAS-REDONNET, M. *Formulación magistral en patología de la mucosa oral*. **Actas Dermo-Sifiliográficas**. v. 111, dezembro de 2020, páginas 822-828. Barcelona, Espanha. 2020.

KAIALY, Waseem. *A review of factors affecting electrostatic charging of pharmaceuticals and adhesive mixtures for inhalation*, *International Journal Pharmaceutics*. v. 503, n. 1-2, p. 262–276, 2016.

KOTTLAN, Andreas; GLASSER, Benjamin J.; KHINAST, Johannes G. *Vibratory mixing of pharmaceutical powders on a single-tablet-scale*. *Powder Technology*, v. 387, p. 385-395, 2021.

LAMEIRAS, Bernardo Francisco Mendes. **Importância das características farmacotécnicas na preparação de formas farmacêuticas sólidas**. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa. 2019.

LOURENÇO, Jayane Vieira et al. Avaliação de friabilidade, peso médio, dureza e desintegração de medicamento referência, genérico e similar. Aracati–CE, *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 6, p. 118-129, 2019.

MATTE, Franciele Cristiane; ASSIS, Karin Andressa; BOBEK, Vanessa Barbosa, LYRA, Amanda Martinez. Controle de qualidade de cápsulas de fluconazol adquiridas em farmácias magistrais e comercial de Irati-PR. *Journal of Health*. 22ª Edição v. 1 jul.-dez. 2019. Ponta Grossa - PR. 2019.

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

MOTA, Vivian Aline Mariano; JUNIOR, João Augusto Oshiro; CHIARI-ANDRÉO, Bruna Galdorfini. O controle da contaminação microbiológica de produtos magistrais. **Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBraM**, v. 20, n. 1, julho de 2017. Araraquara, SP. 2017.

PEREIRA, Adriane V.; OLIVEIRA, João Luis S. De; JÚNIOR, Aníbal F. Santos. Controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas orais (suplementos contendo cafeína), comercializados em Salvador-Bahia-Brasil. **73ª Reunião Anual da SBPC**. 2021.

PERUCHI, Amanda. Abelhas ou Zangões: as primeiras normas para o profissional da farmácia do Brasil no início do século XIX. **Revista Maracanan**. Rio de Janeiro-RJ. n. 25. 2020.

PINHEIRO, Adonilson Fernandes. **Aplicação do método de regressão iPLS em conjunto com a espectroscopia Raman para a análise qualitativa e quantitativa de polimorfos do fármaco cloridrato de sertralina**. 98f. Dissertação (mestrado em Química) - Universidade Federal do Amazonas. Manaus. 2019.

PINHEIRO, Ana Débora Nunes. Indicadores de Qualidade em Indústria Farmacêutica. **Infarma Ciências Farmacêuticas**. v. 29. N. 4. 2017. pp364-370. Niterói, RJ. 2017.

QUEIROZ, Luis Henrique S.; SANTOS, Adenilson O.; SOUSA, Marcus Lima; RIBEIRO; Paulo Roberto S. Controle de qualidade de medicamentos: caracterizações estrutural, espectroscópica e térmica da glimepirida. **72ª Reunião Anual da SBPC**. 2020.

RAMOS, Catarina Raquel Abreu. Desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona. Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação. 134f. Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal. 2017.

RICCA, Maiara Luiza Marques. Desenvolvimento de Biscoitos Veterinários contendo extrato de Ginkgo biloba. *Brazilian Journal of health Review*. Curitiba, v. 3, n. 3, p5715-5744 maio/junho 2020.

SANTOS, Gabriel Da Costa. **Cristalização e identificação polimórfica do fármaco cimetidina**. 63f. Trabalho de conclusão de curso (licenciatura em Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Medianeira. 2019.

SARTURI, Leandro. **Manipulação de medicamentos veterinários como área de atuação do farmacêutico**. 33f. Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, Ariquemes, 2017.

SILVA, Gustavo Ferreira. **Redução do tempo de produção por meio do mapeamento de processos: pesquisa-ação em uma farmácia magistral**. 2019. 41f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Produção) - Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2020.

SILVA, Izabel Galdino. **Controle de estoque: um estudo de caso em uma farmácia de manipulação na cidade de Guarabira – PB**. 31f. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnologia em Gestão Comercial) - Instituto Federal da Paraíba, Guarabira. 2019.

SILVA, Naiton Martins. **Contextualização e experimentação de conteúdos químicos por meio de medicamentos antidepressivos e estabilizantes de humor**. 2019. 57f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Instituto Federal Goiano, Iporá, 2020.

SOARES, Taynara Ferreira; FERREIRA, Nathalia Evanny de Cassia. **Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de amitriptilina de farmácias magistrais**. 15f. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) – Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Imbiribeira, Recife/PE. 2020.

SOUZA, Andressa Ferreira; VIANA, Andressa Rodrigues; NUNES, Larissa dos Reis Andrade; SILVA, Natália Cristina Sousa; DIAS, Sharlene de Paula. Análise da utilização de medicamentos emagrecedores dispensados em farmácias de manipulação de Ipatinga-MG. **Única Cadernos Acadêmicos**, Ipatinga, MG, ano 3, vol. 3, 2017.

SPIRANDELI, Laís Terezinha. **Controle físico-químico de cápsulas de hemitartarato de zolpidem 10 mg manipuladas em farmácias magistrais de Uberaba/MG**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade de Uberaba. 2020.

TEODORO, Marina. **Multiplicade patentária, polimorfismo e sua relação com os medicamentos genéricos**. 67f. Dissertação de Mestrado em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente. Centro Universitário de Anápolis. Anápolis - GO. 2019.

TEODORO, Marina; Custodio, Jean M. F.; NAPOLITANO, Hamilton B. Polimorfismo Químico: Panorama Legislativo e Aplicação Farmacêutica. **Revista Processos Químicos**, v. 12 n. 23, 175-179. 2018.

TRINDADE, Marianne Teixeira; FERRAZ, Mayara Aparecida; FRANCO, Adriane Jane; DINIZ, Renata Silva. Controle e garantia de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Científica Univiçosa**. v. 10 n. 1 – Viçosa, MG - JAN/DEZ 2018.

WHALEN, Karen. **Farmacologia ilustrada [recurso eletrônico]** / Karen Whalen, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil; tradução e revisão técnica: Augusto Langeloh. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

ZDEBSKI, Ana Paula. **Análise físico-química de cremes contendo hidroquinona produzidos em farmácias de manipulação nos municípios de Guarapuava e Prudentópolis**. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia. Centro Universitário Guairacá, Guarapuava, 2020.