



**INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE
CÁPSULAS MANIPULADAS DE FUROSEMIDA 40 mg**

RAFAELA GRAPIGLIA

**INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE
CÁPSULAS MANIPULADAS DE FUROSEMIDA 40 mg**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro Universitário
da Fundação Assis Gurgacz, FAG.
Curso: Farmácia Prof. Orientador:
Giovane Douglas Zanin.

**Cascavel
2017**

RAFAELA GRAPIGLIA

**INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE
CÁPSULAS MANIPULADAS DE FUROSEMIDA 40 mg**

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia do Centro Universitário FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor Giovane Douglas Zanin.

Banca Examinadora

Giovane Douglas Zanin
Orientador

Nome

Nome

Cascavel, ____/____/____

DEDICATÓRIA

Dedico a conclusão desse trabalho às pessoas que foram indispensáveis na minha trajetória até aqui: Mariliza Zanette Grapiglia, minha mãe, Olmir Grapiglia, meu pai, e Matheus Grapiglia, meu irmão, que com muita luta, apoio, dedicação e amor me deram educação e força, sem as quais eu não teria chegado ao fim.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por me iluminar e permitir viver para que eu pudesse finalizar mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais, Olmir Grapiglia e Mariliza Zanette Grapiglia, que sempre me apoiaram e incentivaram nas minhas escolhas, e que com certeza foram fundamentais nessa minha nova conquista.

Ao meu irmão, Matheus Grapiglia pelo companheirismo e conselhos que foram de suma importância para o meu crescimento.

À minha amiga Carolina Fernanda de Barros, que encarou comigo essa segunda graduação e por dividir algumas angústias e alegrias nesse processo de aprendizagem.

Aos demais amigos que de alguma forma participaram, mesmo que indiretamente, de toda a minha caminhada até a conclusão do curso.

Ao professor Giovane Douglas Zanin, meu orientador, pela confiança ao aceitar-me como orientada e que, com sua experiência, paciência e incentivo soube conduzir-me na realização desse projeto.

A todos os professores, que me auxiliaram na caminhada da universidade.

SUMÁRIO

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
2. ARTIGO	24
3. NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA.....	42

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

HIPERTENSÃO

Considerando que a hipertensão arterial é uma das patologias de maior prevalência na população mundial e brasileira, e representa um fator de risco associado à mortalidade mundial. O controle inadequado da hipertensão pode gerar graves complicações, sendo um importante problema de saúde pública que gera grande impacto econômico aos cofres públicos. É conhecida como um risco de desenvolvimento de AVC (Acidente Vascular Cerebral) e infarto do miocárdio (BRASIL, 2010; MOLINA, 2002).

Na maioria das vezes, se desconhece a causa da hipertensão, no entanto vários são os fatores que podem estar associados a elevação da pressão arterial como sedentarismo, estresse, tabagismo, envelhecimento, histórico familiar, raça, peso e os fatores dietéticos (MOLINA et.al, 2003).

Ela é considerada uma síndrome por estar frequentemente relacionada a um distúrbio metabólico, como obesidade, elevação da resistência à insulina, diabetes e dislipidemias (BRASIL, 2007).

A pressão arterial elevada provoca alterações patológicas nos vasos sanguíneos e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Como consequência, a hipertensão é a principal causa de AVC, levando a doenças das artérias coronárias com infarto do miocárdio e morte cardíaca súbita. É também a principal contribuinte para insuficiência cardíaca, renal e aneurisma dissecante da aorta (JACKSON e GARRISON, 1996).

No Brasil, dados mostram que em 2010, a hipertensão já afetava mais e 30 milhões de brasileiros, destes, 36 % eram homens e 30% mulheres. Seno um fator e risco para doenças cardiovasculares, incluindo Acidente Vascular Cerebral (AVC) e infarto do miocárdio (MAGRINI e MARTINI, 2012).

Além disso, junto com o tabagismo, diabetes e dislipidemia constituem-se em importante fator de risco para as doenças cardiovasculares responsáveis por cerca de 30% das mortes (NORONHA, 2012).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, as idades variam de 25 a 65 anos, mas 69% estão em idade superior a 50 anos, a diretriz também afirma que há ocorrência de hipertensão arterial em 65 % dos idosos brasileiros, com a maioria apresentando elevação isolada ou predominante de

pressão sistólica, demonstrando uma forte relação com eventos cardiovasculares (BRASIL, 2010).

Para o correto diagnóstico de hipertensão é necessário algumas recomendações, a posição correta para medição da pressão é sentado, com a técnica adequada, utilizando aparelhos calibrados e confiáveis e ainda por um profissional habilitado (BRASIL, 2006).

Alguns fatores facilitam o aumento da hipertensão arterial sistêmica, como: excesso de peso, idade, genética, ingestão de sal e álcool, sedentarismo. Por isso, para o tratamento é importante sempre manter um conjunto de terapias adequadas (BRASIL, 2010).

O reconhecimento de que a modificação dos hábitos de vida e o tratamento adequado modificam a evolução de agravos e tornam mais fácil o conhecimento de sua prevalência (TEODÓSIO et.al, 2004).

O objetivo crucial do tratamento da hipertensão é na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular do paciente, aumentadas por causa do alto nível tensionais e fatores agravantes. No tratamento são utilizadas medidas não farmacológicas associadas com anti-hipertensivos. Os medicamentos devem favorecer a redução dos eventos cardiovasculares fatais e não fatais (BRASIL, 2006).

Diversos fármacos são empregados no controle da hipertensão arterial. As principais classes de anti-hipertensivos são: Bloqueadores adrenérgicos (Ex.: Propanolol, Atenolol e doxazosina); Bloqueadores de canais de cálcio (Ex.: Verapamil, Diltiazem e Nifedipino); Drogas que intervêm no sistema renina-angiotensina (Ex.: Captopril); Diuréticos de alça (Ex.: Furosemida); Diuréticos Tiazínicos (Ex.: Hidroclorotiazida); Inibidores competitivos da aldosterona (Ex.: Espirilactona); Diuréticos que bloqueiam canais de sódio nos túbulos coletores (Ex.: Amilorida) (MARTELLI; LONGO; SERIANI, 2008).

FUROSEMIDA

A furosemida é quimicamente denominada Ácido 5-(aminossulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil) amino]-benzoico. É praticamente insolúvel em água, facilmente insolúvel em acetona e dimetilforamida, e solúvel em metanol (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

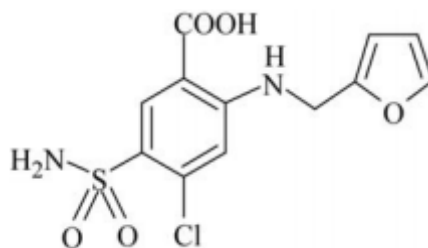


FIGURA 1: Estrutura química da furosemida

O fármaco é denominado como um diurético de alça ou potente, ele inibe a reabsorção de eletrólitos na membrana do ramo ascendente da alça de Henle, favorecendo a redução da reabsorção de água, ocasionando numa diurese profusa. Dentre os diuréticos de alça, ela é mais efetiva por apresentar ampla curva dose-resposta, podendo ser utilizada na hipertensão leve e moderada associada a outros agentes anti-hipertensivos e também no tratamento de edema associado à cirrose hepática, doença renal crônica e insuficiência cardíaca congestiva. Além de diurético, o fármaco também possui ação vasodilatadora que está relacionada com a retenção de sódio, diminuindo-a, e aumento da síntese de algumas prostaglandinas (DIAS, NETO e MARTINS, 2004).

O medicamento é capaz de causar a parada reversivelmente da reabsorção passiva de sódio nessa porção do néfron e como consequência ocorre o aumento do volume urinário e redução do volume intravascular, atua inibindo o co-transportador sódio-cloreto-potássio presente na alça de Henle (OATES, 1996).

Essa inibição no aumento da excreção de sódio, potássio, hidrogênio, cálcio e magnésio. Podendo em alguns casos provocar hipomagnesemia significativa. Como o cálcio sofre reabsorção ativa, os diuréticos de alça geralmente não produzem hipocalcemia significativa (DIAS, NETO e MARTINS, 2004).

Possui biodisponibilidade irregular. É um ácido fraco (pKa: 3,9) e com isso é melhor absorvido em pH alcalino, ela ocorre na porção superior do Trato Gastrointestinal (GRANERO et. al, 2010).

A furosemida liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (mais de 98%), principalmente à albumina. É eliminada rapidamente, com meia vida de eliminação por volta de 1,5 h, sendo 65% inalterada por excreção renal e 35% metabolizada pelo fígado. O início da atividade diurética após a administrada

via oral da furosemida é de cerca 1 hora, com pico em 2 horas (BRUNTON et al., 2007).

É eliminada na urina tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular e uma pequena porção deste fármaco é metabolizada no fígado e eliminada pelas fezes (WESTFAL, 2005).

O medicamento faz parte da lista de medicamentos essenciais da OMS (Organização Mundial da Saúde) nas seguintes apresentações farmacêuticas: solução oral 20mg/5mL; Comprimidos com 10,20 e 40 mg; e solução injetável intravenosa de 10mg/mL (KATZUNG, 2005).

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)

A biodisponibilidade de um fármaco é um fator determinante para a eficácia clínica, e esta diretamente ligada com as propriedades de solubilidade e permeabilidade do mesmo. Baseado nisso, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) foi criado como ferramenta de auxílio na previsão da biodisponibilidade de fármacos (DEZANI, 2010).

Um estudo realizado nos Estados Unidos e na Europa demonstram que 84% dos produtos farmacêuticos mais comercializados eram de administração via oral, por isso, torna-se importante empenhar-se nos estudos de absorção e dissolução dos fármacos (BONAMICI, 2009).

A absorção de fármacos no organismo a partir de formas farmacêuticas sólidas via oral, decorre da sua liberação, dissolução ou solubilidade e da permeabilidade nas membranas gastrointestinais (AULTON, 2005).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) está relacionado com as propriedades de permeabilidade e solubilidade de uma substância, e foi criado como ferramenta para desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, para auxiliar na possível biodisponibilidade *in vivo* (SERRA, 2009).

A solubilidade, velocidade de dissolução e permeabilidade de um fármaco são os principais fatores que influenciam na biodisponibilidade de formulas farmacêuticas para administração oral (LIPKA e AMIDON, 1999).

Amidon e colaboradores (1995) desenvolveram esse sistema a fim de classificar os fármacos através de sua solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal, então foram divididas em quatro classes, conforme descrito na tabela abaixo.

Tabela 1- Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Correlação <i>invivo/invitro</i>
I	Alta	Alta	Haverá correlação se a velocidade de dissolução for menor que a velocidade de esvaziamento gástrico; de outro modo não haverá correlação ou ela será limitada;
II	Baixa	Alta	Haverá correlação se a velocidade de dissolução in vitro for similar à velocidade de dissolução in vivo, exceto se a dose for muito alta;
III	Alta	Baixa	Correlação da absorção (permeabilidade) com a velocidade de dissolução limitada ou ausente;
IV	Baixa	Baixa	Correlação limitada ou ausente.

Fonte: Amidon et al., 1995

O fármaco pode ser considerado de alta solubilidade quando a dose efeito mais alta é solúvel em 250 mL de um meio aquoso com pH na faixa de 1,0 a 8,0. Já a permeabilidade baseia-se na fração absorvida, sendo considerada alta quando essa fração é $\geq 90\%$ (FERREIRA, 2010).

A furosemida pertence à classe IV, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), tendo baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade intestinal. Tais propriedades são responsáveis por ocasionar uma baixa biodisponibilidade do fármaco, ficando entre 50 a 70%.

O medicamento apresenta solubilidade pH dependente, em meio ácido é pouco solúvel, mas em pH alcalino observa-se o aumento da solubilidade. É melhor absorvida no estômago e na porção superior do intestino devido sua acidez (GRANERO et. al, 2010).

FARMÁCIA MAGISTRAL

A manipulação farmacêutica é uma atividade antiga que permite ao farmacêutico exercer seu papel diante da sociedade, atendendo o paciente de forma individualizada, e não coletiva, já que as fórmulas manipuladas são prescritas conforme cada paciente, de acordo com suas necessidades particulares (PIRES, 2008).

Na manipulação há uma necessidade criteriosa para escolha dos princípios ativos e da dose para obter a eficiência terapêutica. Em uma formulação magistral valoriza-se o que o médico prescreve, mantendo uma formulação única e individual para cada um, já que nem sempre se adapta as formulações já estabelecidas (BONFILIO, et al., 2010).

De acordo com a RDC 67/07, Farmácia com Manipulação é um estabelecimento que elabora fórmulas magistrais (manipulados mediante prescrição médica) e oficinais (preparações isentas de prescrição reconhecida pela ANVISA), comercializam fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. O farmacêutico é o profissional habilitado a conhecer as formas farmacêuticas, manipular as matérias-primas e a técnica correta para manipular um medicamento desejado, também o responsável por garantir a qualidade e implementar normas no setor magistral (BRASIL, 2007).

Atualmente tem aumentado a confiabilidade no medicamento manipulado, porque a farmácia de manipulação é registrada e sofre contínuas fiscalizações pelos serviços de vigilância sanitária dos estados e municípios brasileiros (ANVISA, 2010).

CÁPSULAS

É uma forma farmacêutica sólida, na qual o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel, duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, geralmente contendo uma dose do(s) princípio(s) ativo(s). O invólucro normalmente é constituído de gelatina, mas também pode ser de amido ou de outras substâncias. Consiste de dois fragmentos cilíndricos pré-fabricados (corpo e tampa) que se encaixam e cujas extremidades são arredondadas. É tipicamente preenchida com princípios ativos e excipientes na forma sólida (FARMACÓPEIA BRASILEIRA, 2010).

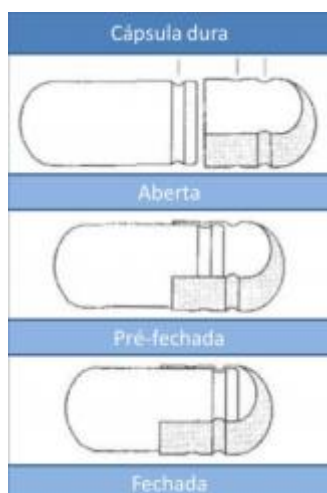


Figura 2: Cápsula dura aberta e fechada

Há diferentes tamanhos disponíveis para as cápsulas duras e de acordo com o volume desejado os invólucros são escolhidos. O volume do princípio ativo utilizado depende de sua densidade e compressibilidade (PINHEIRO, 2008).

Abaixo (tabela 2) encontram-se as capacidades variadas dos invólucros das cápsulas gelatinosas duras.

Tabela 2 - Volume das cápsulas duras.

Número da cápsula	Volume (mL)
00	0,95
0	0,68
1	0,50
2	0,37
3	0,30
4	0,21
5	0,13

Fonte: DUTRA, 2012

A cápsula é composta de uma mistura de gelatina, açúcar e água. Essa gelatina é obtida pela hidrólise do colágeno obtido da pele, tecido conjuntivo branco e ossos de animais, sendo comercializado na forma de pó fino e grosso, tira, flocos ou folhas (ALLEN, 2003).

Nas preparações das cápsulas, é necessário o preenchimento total dos invólucros, sendo necessário conhecer o volume a ser ocupado, que se somente o princípio ativo não preencher, é necessário completar com

excipiente, o qual garante uma homogeneidade correta durante o preenchimento, aumento da estabilidade da formulação e esse deve ser escolhido de acordo com as monografias existentes nas farmacopeias e estudos publicados (DUTRA, 2012).

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª Edição (2012), no controle de qualidade das preparações magistrais e oficinais devem ser realizadas, no mínimo, os seguintes ensaios, em preparações sólidas: descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Quando executado o peso médio, devem ser calculados também, o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio.

EXCIPIENTES

Apesar de rotineiramente os excipientes serem vistos como substâncias inertes farmacologicamente, eles são adicionados às formulações com o intuito de melhorar e facilitar sua ação terapêutica, podendo atuar mudando a físico-química dos fármacos, por exemplo, aumentando a solubilidade (ANSEL et al., 2000).

A grande maioria de fármacos administrados em cápsulas necessita o uso de excipientes para homogeneidade do enchimento das cápsulas, acertar a velocidade de liberação do fármaco e aumentar a estabilidade da formulação (WELLS, 2005).

São substâncias adicionadas a um produto com finalidade de melhorar a estabilidade ou aceitação como forma farmacêutica. Dependendo da formulação os excipientes tem função de diluente, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, conservantes, solventes, veículo. Em geral, os excipientes são terapeuticamente inertes, inofensivos nas quantidades adicionadas e não devem prejudicar a eficácia do tratamento com o medicamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Os excipientes são divididos em diferentes classes. Os diluentes são produtos inertes adicionados aos pós, quando as substâncias ativas são colocadas em pequenas quantidades, podendo ser solúveis, insolúveis e mistos (PRISTA, 1995)

A lactose é classificada como um excelente diluente solúvel, como diluente insolúvel os amidos são os mais utilizados. Além dos amidos, também se utiliza a celulose microcristalina, que expressa também um poder

aglutinante e desagregante, e por fim, os diluentes mistos, os quais são obtidos por mistura de diluentes insolúveis com solúveis (PRISTA, 1995).

Os absorventes são inseridos nas formulações com a finalidade de absorver a água dos extratos ou de fixar certos compostos voláteis. Em outros casos, servem para incorporar substâncias higroscópicas, evitando que a umidade atmosférica ou residual dos pós provoque a alteração dessas substâncias. Exemplos: carbonato de magnésio, óxido de magnésio leve, caolim, fosfato de cálcio dibásico, fosfato tricálcico, amido, talco farmacêutico, dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200) (PRISTA, 1995).

Já os aglutinantes, são utilizados em compostos que não podem aglomerar-se, trabalhando assim com uma menor compressão, diminuindo a força da máquina utilizada, no caso de comprimidos. Exemplos: goma arábica, ácido algínico, etilcelulose, metilcelulos, povidona, glicose líquida (glicose de milho), gelatina, amido pré-gelatinizado. (PRISTA, 1995).

Os desagregantes são adicionados em uma formulação para antecipar a dissolução dos comprimidos na água ou nos líquidos do organismo. Os comprimidos ou as cápsulas devem apresentar um tempo de limite para que se realize sua total desagregação, a velocidade de desagregação é condicionada por diversos fatores, o que inclui a quantidade e concentração do desagregante adicionados. Exemplos: amido, glicolato sódico de amido (PRISTA, 1995).

Os lubrificantes são substâncias que tem a eficiência de evitarem a aderência dos pós dos comprimidos aos cunhos da máquina de compressão, ou seja, deve facilitar o deslizamento do granulado. Para as cápsulas, os deslizes são adicionados com função de diminuir a ação das forças de atração das partículas impedindo que ocorram aglomeração e segregação do material. Exemplos: estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, óleo mineral e ácido esteárico. (PRISTA, 1995).

Os tensoativos podem melhorar a absorção do fármaco em relação a sua permeabilidade, aumentando a superfície com a diminuição do tamanho da partícula. Como consequência, aumentam a solubilidade do fármaco. Exemplos: Polietilenoglicol 400 e Lauril (BONAMICI, 2009).

Qualidade do medicamento, além de dependerem do desempenho que os excipientes irão exercer, também dependem dos ingredientes ativos e dos processos para sua preparação. Os excipientes podem ser obtidos de várias

fontes (animal: lactose, gelatina; vegetal: amido, açúcares; mineral: fosfato de cálcio e síntese: polissorbatos) (FERREIRA, 2010).

Tabela 3- Excipientes farmacotécnicos mais utilizados em formulações sólidas orais

Excipiente	Propriedades
Lactose	Diluyente
Fosfato de cálcio	Diluyente
Amido	Diluyente e desintegrante
Celulose microcristalina	Diluyente e desintegrante
Estearato de magnésio	Lubrificante
Ácido esteárico	Lubrificante
Óleo vegetal hidrogenado	Lubrificante
Talco	Lubrificante
Sacarose	Agente granulante
Polivinil	Agente granulante
Hidroxipropilmetilcelulose	Agente de revestimento
Dióxido de titânio	Agente de revestimento
Metilcelulose	Revestimento e granulante

Fonte: BONAMICI, 2009.

A utilização de excipientes específicos que favorecem a liberação e absorção dos fármacos é essencial ao bom desempenho terapêutico dos medicamentos (MIRANDA; CARDOSO e MORAES, 2011).

CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de apurar se o produto está em semelhança com as especificações da farmacopeia. Para o paciente, a ausência de qualidade do medicamento acarreta sérios transtornos com o comprometimento da sua saúde (LACHMAN; HANNA; LIN, 2001).

As Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2003) dizem que a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deverá assegurar a confiabilidade em relação aos fins para os quais tenham sido propostos, não colocando o paciente em risco, por causa da qualidade ou eficácia em termos de segurança. A garantia da qualidade do medicamento manipulado e a sua regulamentação estão sendo intensamente discutidos por farmacêuticos, médicos, setores regulatórios, entidades de

classe e pela sociedade, devendo resultar em novas exigências que visam proteger o consumidor.

O setor magistral tem passado por grandes transformações, que visam ao atendimento das regras da qualidade, pertinentes ao fármaco, ao controle do processo e ao sistema de garantia de qualidade (SILVA, 2007).

A qualidade do medicamento fabricado nas farmácias com manipulação depende essencialmente do processo de produção, visto que em função das especificidades dos itens preparados, a investigação sobre o produto final se tornam limitadas (SILVA, 2007).

Dessa forma, é necessário realizar testes físicos e químicos, para avaliar a dissolução, garantindo a qualidade dos mesmos. Destes ensaios, destacam-se: Peso Médio, Identificação, Uniformidade, Doseamento, Desintegração e Perfil de Dissolução. (ALBERBORN, 2005).

Determinação de Peso médio

Esse teste é realizado com a utilização de uma balança com sensibilidade adequada. A determinação é dada pelo quociente da somatória dos pesos individuais de cada unidade pelo número de unidades amostradas. Assim quanto maior for o desvio padrão, menor será a uniformidade do envase (GIL, 2010).

Tabela 4 - Avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Forma farmacêutica	Peso médio	Limites de variação
Cápsulas duras	Menos que 300 mg	+/- 10%
	300 mg ou mais	+/- 7,5%

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2012

Segundo a Farmacopeia Brasileira 2012, no peso médio a tolerância é de 02 (duas) cápsulas fora dos limites preconizados, mas nenhuma das cápsulas pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens especificadas. O desvio padrão é relativo e é dado em porcentagem, não podendo ultrapassar 4%.

Perfil de Dissolução

A dissolução pode ser definida de forma simplificada como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna livre para ser absorvido pelo organismo. Esse ensaio nada mais é que um teste físico que o fármaco se transforma em uma forma solúvel a partir de um produto

farmacêutico intacto ou de seus fragmentos e partículas formadas durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos (ANTUNES, 2002).

O teste determina a porcentagem da quantidade do princípio ativo que está presente no rotulo do produto, que é liberada no meio de dissolução dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto. Possui como objetivo verificar se a preparação farmacêutica avaliada atende às exigências constantes na monografia (BRANDÃO, 2010).

No controle de qualidade esse teste irá demonstrar se o medicamento foi fabricado/manipulado de acordo com as especificações (BONAMICI, 2009).

O perfil de dissolução pode ser definido como uma preparação in vitro que permite a produção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função de um tempo, empregando-se, as condições estabelecidas na monografia do medicamento inscrita na Farmacopeia Brasileira (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Os estudos de dissolução representam um instrumento imprescindível para as etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos, permitindo verificar a estabilidade dessas formulações (MARQUES, 2002).

Se a velocidade de dissolução for inferior à absorção, a liberação passa a ser um limitante da absorção modificando a biodisponibilidade do fármaco. Como a absorção depende da quantidade de fármaco solúvel, características de dissolução adequada são consideradas importantes para garantir os efeitos terapêuticos desejados (KÖHLER et al, 2009).

Teste de desintegração

Esse teste permite certificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do tempo limite estabelecido pela monografia. É definida como o estado em qual nenhum resíduo das unidades testadas continua na tela metálica do aparelho de desintegração, à exceção de fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se tornam uma massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

A importância do teste está no fato de que a desintegração afeta de modo direto a absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco. É necessário, para

que o princípio ativo fique disponível e desempenhe sua função terapêutica, que a forma farmacêutica se desintegre em partículas menores, aumentando a superfície de contato com o meio (FERREIRA, 2002).

Uniformidade

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade definida. Esse teste possibilita qualificar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote, analisando se esta é uniforme em todas as unidades testadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Doseamento

É um ensaio que visa quantificar o teor de substância ativas no medicamento, com o objetivo de estabelecer a concentração dos componentes presentes na fórmula. É um método que não pode apresentar falhas, devido à segurança e a eficácia do medicamento dependerem de ter dignidade ao disponibilizar o resultado (GIL, 2010).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDERBORN, G. **Comprimidos e compressão**. In: AULTON, Michael E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre:Artmed, 2005;
- ALLEN, L. **Diluentes para cápsulas e comprimidos**. International Journal of Pharmaceutical Compounding, vol. 5, N 4, p 126-131. 2003;
- ALLEN, L. **Diluentes para cápsulas e comprimidos**. International Journal of Pharmaceutical Compounding, vol. 5, N 4, p 126-131. 2003;
- AMIDON, G. L. et al. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability**. Pharmaceutical research, vol. 12, n. 3, p. 413-420, 1995;
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000;
- ANTUNES, D. J. **Farmácia de Manipulação – Noções Básicas**. São Paulo: Tecnopress, 2002;
- ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2 ed. Brasília, 2011;
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O que devemos saber sobre medicamentos**. 2010;
- AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. São Paulo: Artmed, 2005;
- BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções**. São Paulo. Dissertação de Mestrado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2009;
- BONFILIO, R et al. **Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade**. Revista Baiana de Saúde Pública, 2010;
- BRANDÃO, M.F. **“Controle de qualidade na farmácia magistral”**, em **“Guia prático da farmácia magistral”** (A.O. Ferreira, ed.), Juiz de Fora, 2000;
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução**;
- BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 1º edição, 2010**;
- BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 2º edição, 2012**;

BRASIL. **Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde.** Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006;

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 67, de 8 de outubro de 2007. Aprova regulamento técnico sobre Boas Práticas de Manipulação.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

BRASIL. **Resolução RDC n. 210 de 04 de agosto de 2003.** Diário Oficial da União, 14 ago 2003.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **V diretrizes brasileiras de hipertensão arterial.** Arq Bras Cardiol. 2007.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Hipertensão. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial,** 2010;

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007;

DEZANI, A. B. **Avaliação in vitro da solubilidade e da permeabilidade da lamivudina e da zidovudina. Aplicações na classificação biofarmacêutica.** Dissertação de Mestrado. São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2010;

DIAS, I.L.T; NETO, G.O; MARTINS, J.L.S. **Metodologias analíticas para a determinação da furosemida.** Lecta, v. 22, n. 1/2, p. 19-26, jan./dez. 2004;

DUTRA, V.C. **Manipulação de cápsulas. Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas; dossiê técnico.** Rio de Janeiro, 2012;

FERREIRA A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** 2 edição, Juiz de Fora: Oesp Gráfica S.A, 845 p, 2002;

FERREIRA, A. de O. **Guia prático da farmácia magistral.** 4 ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010;

GIL, E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos.** 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010;

GRANERO, G.E; LONGI, M.R; MORA, M.J; JUNGINGER, H.E; MIDHA, K.K; SHAH, V.P; STAVCHANSKY, S; DRESSMAN, J.B; BARENDs, D.M. **Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: furosemide.** Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010;

JACKSON, E. K.; GARRISON, J. C. **Renina e angiotensina**. In: GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. McGraw-Hill Interamericana, 1996;

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica & Clínica** 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 207-209;

KOHLER, L.F; NASCIMENTO, H.D; SCHWENGBER, E.L.L; BANDEIRA, Z. M.P; PAZIN, G. V; MACHADO, S.R.P. **Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêuticas entre medicamentos de referência, genéricos e similares**. Ribeirão Preto, 2009;

LACHMAN, L.; HANNA, S. A.; LIN, K. **Controle e garantia de qualidade**. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001;

LIPKA, E; AMIDON, G. **Definir os requisitos de bioequivalência para o desenvolvimento de fármacos com base em dados pré-clínicos: otimização dos sistemas de administração oral**. Journal Controlled Release, Nov 1999;

MAGRINI, D. W.; MARTINI, J. G. **Hipertensão arterial: principais fatores de risco modificáveis na estratégia saúde da família**. Enferm. Glob. Vol.11 no.26 Murcia, 2012;

MARTELLI A, LONGO M.A.T, SERIANI C. **Aspectos clínicos e mecanismo de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica** .Estud Biol. 2008;

MIRANDA, L. P; CARDOSO, M. G; MORAES, A. J. **Proposta de formulações para excipientes-padrão de fármacos classificados pelo sistema de classificação biofarmacêutica**. Farmácia Unitri, 2011;

MOLINA, M.C.B. **Hipertensão arterial e fatores nutricionais: um estudo de base populacional no município de Vitória/ES** [Tese de Doutorado]. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo; 2002;

MOLINA, M.C.B; CUNHA, R.S; HERKENHOFF, L.F; MILL, J.G. **Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana**. Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil.Rev Saude Publica 2003;

NORONHA, B.V.; **Desenvolvimento de metodologias simples para a determinação de espécies de interesse farmacêutico utilizando técnicas eletroanalíticas**. Dissertação de PósGraduação. Universidade Federal do Paraná, Curitiba 2012;

OATES, J.A. **“Fármacos anti-hipertensivos e terapia farmacológica da hipertensão”**.In:GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. McGraw-Hill Interamericana,1996;

PINHEIRO, G.M. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral: preparação de cápsulas gelatinosas duras**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2008;

PIRES, C. M. **Manipulação de Fórmulas**. Portal Educação, 17 de outubro de 2008;

SERRA, C. H. **Avaliação in vitro da permeabilidade de fármacos por meio do modelo da membrana artificial paralela (PAMPA): aplicação na classificação biofarmacêutica**. 2009;

SILVA, R.F. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para a aplicação em farmácias de manipulação**. 2007. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – UFF. Niterói, Rio de Janeiro;

TEODÓSIO, M.R; FREITAS, C.L.C; SANTOS, N.R.V; OLIVEIRA, E.C.M. **Hipertensão na mulher: estudo em mães de escolares de Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco – Brasil**. Rev Assoc Med Bras 2004;

WELLS, J. **Pré-formulação farmacêutica**. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005;

WESTFALL, D.P. **Drogas anti-hipertensivas**. In CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2005.

2. ARTIGO

INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE FUROSEMIDA 40 mg

Rafaela Grapiglia¹, Giovane Douglas Zanin²

¹Acadêmica do curso de Farmácia, Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG, Cascavel – PR, Brasil.

²Docente do curso de Farmácia, Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG, Cascavel – PR, Brasil.

RESUMO As cápsulas são formas farmacêuticas comumente empregadas por via oral, no seu processo de manipulação deve-se atentar-se especialmente na seleção dos excipientes e no processo de produção para assegurar sua disponibilidade e eficácia terapêutica. O estudo de dissolução *in vitro* torna-se fundamental para assegurar a qualidade, uma vez que o processo de dissolução determinará a liberação do fármaco e a sua absorção. A furosemida é um antihipertensivo que apresenta baixa solubilidade permeabilidade, ou seja, a dissolução pode ser o passo limitante da absorção oral do fármaco. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência dos excipientes no perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de furosemida 40 mg. Foram manipuladas seis formulações com diferentes concentrações de excipientes. Os testes realizados foram peso médio, desintegração, teor, uniformidade de conteúdo e perfil de dissolução. Os resultados obtidos para peso médio, desintegração, teor, uniformidade de conteúdo encontram-se dentro dos padrões estabelecidos pelo compêndio oficial. Em relação ao perfil de dissolução, observou-se que o aumento da concentração de lactose e lauril sulfato de sódio resultaram em um aumento da velocidade de dissolução do fármaco em questão. Assim, verifica-se a importância da escolha apropriada desses adjuvantes para a manipulação de cápsulas.

UNITERMOS Controle de qualidade, especificações, biodisponibilidade, hipertensão.

*Correspondências: Rafaela Grapiglia. Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG, Avenida das Torres, 500, Cascavel, Paraná. E-mail: rafagrapiglia@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

Considerando que a hipertensão arterial é uma das patologias de maior prevalência na população mundial e brasileira, e representa um fator de risco associado à mortalidade mundial. O controle inadequado da hipertensão pode gerar graves complicações, sendo um importante problema de saúde pública que gera grande impacto econômico aos cofres públicos. É conhecida como um risco de desenvolvimento de AVC (Acidente Vascular Cerebral) e infarto do miocárdio (BRASIL, 2010; MOLINA, 2002).

A furosemida é classificada como um diurético de alça potente, ela inibe a reabsorção de eletrólitos na membrana do ramo ascendente da alça de Henle, favorecendo a redução da reabsorção de água, ocasionando numa diurese profusa. É um medicamento utilizado na hipertensão leve e moderado associado a outros agentes anti-hipertensivos e também no tratamento de edema associado à cirrose hepática, doença renal crônica e insuficiência cardíaca congestiva. Além de diurético, o fármaco também possui ação vasodilatadora que está relacionada com a retenção de sódio, diminuindo-a, e aumento da síntese de algumas prostaglandinas (DIAS, NETO e MARTINS, 2004).

A biodisponibilidade de um fármaco é um fator determinante para a eficácia clínica, e esta diretamente ligada com as propriedades de solubilidade e permeabilidade do mesmo. A furosemida pertence à classe IV, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), possui baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade intestinal. Tais propriedades são responsáveis por ocasionar uma baixa biodisponibilidade do fármaco, ficando entre 50 a 70% (GRANERO et. al, 2010).

A absorção de fármacos no organismo a partir de formas farmacêuticas sólidas via oral, decorre da sua liberação, dissolução ou solubilidade e da permeabilidade nas membranas gastrointestinais (AULTON, 2005).

A cápsula é uma forma farmacêutica sólida, na qual o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel, duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, geralmente contendo uma dose do(s) princípio(s) ativo(s) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Assim, a grande maioria de fármacos administrados em cápsulas necessita o uso de excipientes para homogeneidade do enchimento das cápsulas, acertar a velocidade de liberação do fármaco e aumentar a estabilidade da formulação (WELLS, 2005).

Apesar de rotineiramente os excipientes serem vistos como substâncias inertes farmacologicamente, eles são adicionados às formulações com o intuito de melhorar e facilitar sua ação terapêutica, podendo atuar mudando a físico-química dos fármacos, por exemplo, aumentando a solubilidade (ANSEL et al., 2000).

Então a utilização de excipientes específicos que favorecem a liberação e absorção dos fármacos é essencial ao bom desempenho terapêutico dos medicamentos (MIRANDA; CARDOSO e MORAES, 2011).

Os tensos ativos, por exemplo, podem melhorar a absorção do fármaco em relação a sua permeabilidade, aumentando a superfície com a diminuição do tamanho da partícula aumentando assim a solubilidade do fármaco (BONAMICI, 2009).

Para a farmácia magistral o controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de apurar se o produto está em semelhança com as especificações da farmacopeia. Para o paciente, a ausência de qualidade do medicamento acarreta sérios transtornos com o comprometimento da sua saúde (LACHMAN, HANNA & LIN, 2001).

Um dos testes de qualidade é o perfil de dissolução que pode ser definido como uma preparação in vitro que permite a produção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função de um tempo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Diante do exposto, a presente pesquisa teve por objetivo avaliar a influência dos excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de furosemida.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo, desenvolveram-se 6 (seis) formulações, com diferentes excipientes cada uma delas, utilizando o ativo Furosemida na dose terapêutica de 40 mg, as quais foram denominadas F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

O processo de encapsulação foi realizado pelo método volumétrico utilizando cápsulas de gelatina branca nº 3. Os valores de massa do fármaco e de excipientes foram calculados para a obtenção de 60 cápsulas por amostra. Para preenchimento total das mesmas, utilizou-se mix's de excipientes conforme apresentado na Tabela 1.

Fórmula	Componente	Função	Quantidade
1	Lactose	Diluente	q.s.p
	Lauril	Agente Molhante	0,5%
	Aerosil	Deslizante	0,5%
2	Lactose	Diluente	q.s.p
	Lauril	Agente Molhante	2%
	Aerosil	Deslizante	0,5%
3	Lactose	Diluente	q.s.p
	Lauril	Agente Molhante	4 %
	Aerosil	Deslizante	1%
4	Amido	Diluente	q.s.p
	Lauril	Agente Molhante	0,5 %
	Aerosil	Deslizante	0,5%
5	Amido	Diluente	q.s.p
	Lauril	Agente Molhante	4 %
	Aerosil	Deslizante	0,5%
6	Amido	Diluente	q.s.p
	Talco	Lubrificante	2%
	Aerosil	Deslizante	1%
	Celulose micro	Diluente/ desintegrante	10%

Tabela 1- Descrição das formulações de cápsulas de furosemida 40 mg.

Fonte: AUTOR

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade Assis Gurgacz. As condições experimentais atenderam o preconizado pelo Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira e Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

A determinação de peso foi realizada empregando o método para cápsulas magistrais pesando-se individualmente 10 unidades de cápsulas manipuladas de furosemida íntegras em balança analítica Shimadzu AY220 e determinado o peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação (FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2012).

O teste de desintegração foi realizado em um desintegrado Electrolab ED-2L, submetendo 6 (seis) cápsulas imersas em água com temperatura de $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$, e submetidas a um sistema de movimento por 30 minutos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Para o doseamento inicialmente, foi confeccionado uma curva padrão de furosemida em Hidróxido de sódio 0,1 M a partir de uma solução mãe contendo 80 mg/mL, nas seguintes concentrações: 0,16 ; 0,8; 1,6 mg/mL com $R^2 = 0,9989$. Essa mesma curva padrão foi utilizada para a Uniformidade de conteúdo.

Assim, foram pesadas e pulverizadas cápsulas com pó equivalente a 0,2 gramas de Furosemida, transferidas para um balão com Hidróxido de Sódio 0,1 M e agitado. Diluindo 5 mL em 250 mL do mesmo solvente. Conforme farmacopeia brasileira foi lida em espectrofotômetro Gehaka UV 340G a um comprimento de onda de 271 nm (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Na uniformidade das doses unitárias, o método empregado foi o Uniformidade de conteúdo em que foram pesadas, separadamente, 10 (dez) cápsulas e transferidas, quantitativamente para balão de 100 mL com hidróxido de sódio 0,1 M. Filtramos, e transferimos 1 mL para balão de 50 mL e completamos com o mesmo solvente. Foi medido a absorbância em espectrofotômetro Gehaka UV 340G a um comprimento de onda de 271 nm (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Em relação ao perfil de dissolução, preparou-se uma curva de calibração nas mesmas condições que a amostra, utilizando uma curva padrão com $R^2 = 0,9793$ para comparar com as amostras. O teste de dissolução foi realizado com auxílio de cestos empregados como dispositivos de agitação, a 50 rpm durante 30 minutos retirando-se alíquotas do meio de dissolução nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, a leitura das absorbâncias foi feita em espectrofotômetro UV a 271nm.

Após a realização dos procedimentos os resultados foram analisados estatisticamente através do programa Microsoft Office Excel 2010 incluindo média, desvio padrão e coeficiente de variação e comparados com os critérios estabelecidos pela literatura oficial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

PESO MÉDIO

Na Tabela 2 estão expressos os resultados referentes à determinação do peso médio.

AMOSTRA	MÉDIA (mg)	S (mg)	C.V (%)
F1	151,90	5,24	3,45
F2	151,98	4,45	2,93
F3	159,91	5,58	3,49
F4	202,42	6,19	3,05
F5	176,86	6,36	3,59
F6	191,38	5,67	2,96

Tabela 2: Peso médio, Desvio Padrão (S) e Coeficiente de variação (C.V) das formulações.

Como preconiza a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, para cápsulas duras com menos de 300 mg o limite de variação de peso é de 10% para mais ou para menos, e nas seis amostras não ocorreram variações que extrapolassem esse limite.

O coeficiente de variação que segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira não deve ser maior que 4% também não foi ultrapassado pelas amostras.

O peso médio é uma ferramenta essencial no controle de qualidade de rotina das farmácias magistrais, indicando se há ineficiência da técnica de manipulação empregada (POZZA et.al, 2009).

Assim, os resultados indicam que o processo de manipulação foi realizado de maneira correta e eficiente, demonstrando haver uniformidade de peso das cápsulas analisadas (LAMOLHA et.al, 2011).

A determinação do peso médio possibilita a comprovação da eficiência do processo de pesagem e de encapsulação (LAMOLHA et.al, 2011).

Scheshowitsch *et al.* (2007), avaliou a qualidade de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais de piroxicam 20 mg e verificaram que todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios para o ensaio de peso médio.

DESINTEGRAÇÃO

A Farmacopeia Brasileira (2010) preconiza 45 minutos como tempo máximo de desintegração para cápsulas. Todas as formulações analisadas desintegraram-se antes do tempo especificado, conforme descrito na tabela 3.

AMOSTRA	DESINTEGRAÇÃO	S (seg)	C.V (%)
F1	2 min 40 seg	14,57	9,06
F2	1 min 46 seg	11,71	10,9
F3	2 min 34 seg	17,21	11,1
F4	2 min 47 seg	18,24	10,9
F5	3 min 37 seg	9,29	4,4
F6	4 min 47 seg	30,11	10,4

Tabela 3: Tempo de desintegração das cápsulas de Furosemida onde, Desvio Padrão (S) e Coeficiente de variação (C.V).

Esse ensaio consiste numa análise *in vitro* que simula o tempo necessário para que o medicamento se desintegre e libere o princípio ativo para que possa ser absorvido e esteja então biodisponível ao organismo. Trata-se de uma propriedade que está intimamente relacionada com a escolha dos seus excipientes (ANSEL, POPOVICH & ALLEN, 2000).

Em estudo realizado por Defáveri *et.al* (2012) onde verificou amostras de cloridrato de sibutramina, as amostras B, C, D, E e R cumpriram com as especificações do teste, sendo aprovadas. A amostra A, não se desintegrou em 45 minutos, estando, portanto, reprovada. E justificou que os interferentes mais comuns neste processo de desintegração é possível apontar o excesso de compactação, quantidades inadequadas de agentes desintegrantes e escolha dos excipientes.

O uso de desintegrante (celulose microcristalina) na formulação 6 não favoreceu a desintegração, mas ela é utilizada para facilitar a ruptura dos fragmentos das cápsulas, já que a diferença de tempo obtida não é considerada relevante, pois todas as formulações encontram-se dentro dos limites especificados(VILLANOVA & SÁ, 2009).

DOSEAMENTO (TEOR)

O teste de doseamento tem por objetivo avaliar se a quantidade expressa do princípio ativo está dentro ou fora das especificações, pois a não conformidade pode causar problemas ao paciente, como intoxicação por altas doses ou ineficácia terapêutica se dose for baixa (ALVES et al, 2012).

AMOSTRA	MÉDIA (%)	S(%)	C. V (%)
F1	105,41	0,625	0,59
F2	94,16	1,90	2,02
F3	95,83	5,90	6,16
F4	100,83	2,60	2,58
F5	98,33	4,73	4,81
F6	96,66	2,60	2,69

Tabela 4: Teor de princípio ativo expresso em porcentagem, Desvio Padrão (S); Coeficiente de variação (C.V).

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) o doseamento de princípio ativo de furosemida pode variar entre 90% a 110%. Ao verificar a tabela nota-se que os valores estão inferiores a 106% e superiores a 93%. Dessa forma, todas as amostras estão dentro do especificado pela farmacopéia, portanto todas se encontram aprovados neste teste.

Em estudo realizado por Scheshowitsch *et al.* (2007), que avaliou a qualidade de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais de piroxicam 20 mg, somente a farmácia A apresentou teor dentro dos limites (102,8%), então os autores explicaram que o baixo teor de princípio ativo nas formulações B e C (88,5 e 89,9, respectivamente) podem estar provavelmente relacionados com problemas no momento da pesagem ou na própria técnica de encapsulação.

O uso de medicamentos com concentrações superior ou inferior a indicada pode oferecer riscos a saúde do paciente, desde falha na terapêutica em casos de dosagens e baixas e intoxicações para doses mais elevadas afetando o quadro clínico do paciente (PEIXOTO *et al.* 2005).

UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Mesmo que as cápsulas apresentem um peso médio uniforme, isso não garante que tenham a mesma dose, pois o processo de mistura pode não ser homogêneo (YUKSEL *et al.*, 2000).

De acordo com Farmacopéia Brasileira 5^a edição para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter princípio ativo próxima da quantidade declarada. Sendo assim, todas as cápsulas analisadas estão entre 85 a 115% e com o coeficiente de variação menor que 6%.

	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)
1	92,50	105,08	101,25	103,75	98,55	98,70
2	95,00	97,50	98,70	98,75	95,21	98,41
3	96,25	98,75	100,05	100,41	96,25	95,50
4	95,07	103,28	101,25	100,91	98,75	99,90
5	105,01	102,50	102,50	96,25	97,50	98,75
6	106,25	103,75	101,45	98,77	100,22	101,25
7	97,50	104,83	100,01	100,10	98,75	101,05
8	105,02	103,51	100,25	102,50	101,07	106,25
9	100,41	101,25	103,75	101,25	100,08	100,10
10	103,75	102,40	100,41	101,04	101,07	99,53
Média	99,67	102,27	100,96	100,37	98,74	99,94
C.V (%)	5,05	2,41	1,42	2,09	1,99	2,74
V.A	12,07	6,66	3,40	5,04	4,77	6,57

Tabela 5: Uniformidade de conteúdo. C.V: Coeficiente de variação; V.A: Valor de aceitação.

O valor máximo permitido para o valor de aceitação é de 15,0. Dessa forma, todas as amostras encontram-se aprovadas neste teste.

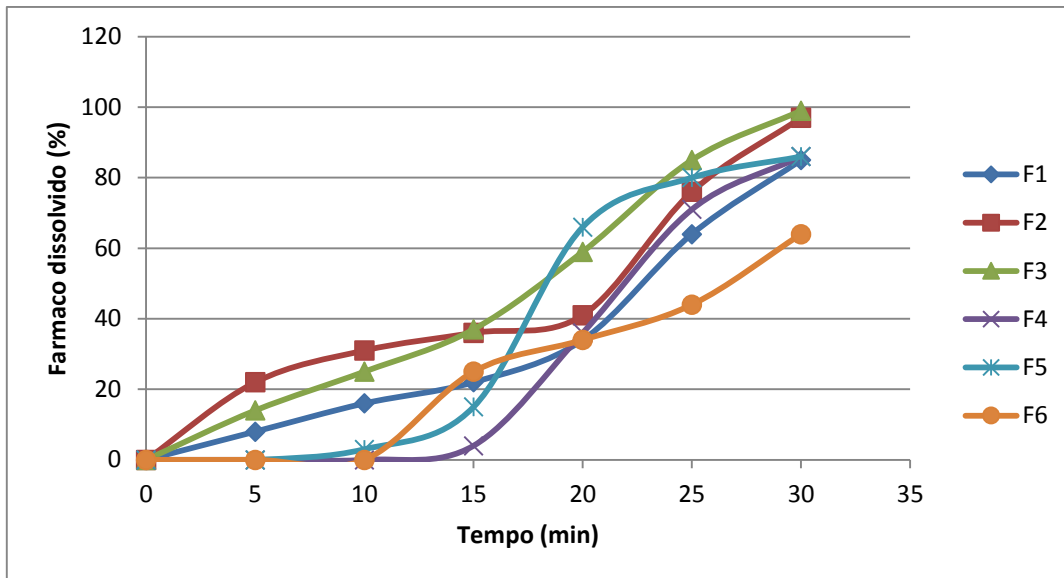
O estudo realizado por Souza, Aléssio e Gomes (2009) apresentou nesse teste um enquadramento para 4 fórmulas, ficando entre 90 - 110% com relação ao valor declarado em mg. Já 2 formulações não atenderam a tal requisito, apresentando conteúdo maior que 110 % .

Cardoso et al. (2006), analisou cápsulas contendo Cetirizina onde todas as fórmulas cumpriram com as especificações para o teste de uniformidade de conteúdo, exceto o produto E, que apresentou cinco unidades fora da faixa de 85 a 115%, mas todas dentro da faixa de 75 a 125%

A variação da uniformidade, geralmente, pode ser atribuída a uma falta de padronização da técnica, que envolve vários processos, tais como: mistura, processo de encapsulação, densidade dos pós (fármaco e excipientes) e tamanho das partículas (DEFÁVERI et.al, 2012).

PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco que se dissolve em função do tempo. Permite a obtenção de resultados, que são importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo, e também do tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolvam.



A absorção do fármaco a partir da administração via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização sob condições fisiológicas e da sua permeabilidade gastrintestinal (MARCOLONGO, 2003).

Alguns fatores como, a escolha do excipiente, alteram a degradação e dissolução do medicamento podendo afetar diretamente a biodisponibilidade, expressa pela quantidade de fármaco absorvido e velocidade do processo de absorção (PEIXOTO et al, 2005).

De acordo com os resultados expressos no gráfico, somente a formulação F6 está em desacordo com o preconizado. Segundo Pifferi & Restani (2003), uma dissolução menor do que o valor especificado pode acarretar baixos níveis plasmáticos do fármaco e comprometer o seu efeito terapêutico.

As formulações F1, F2, F3, F4 e F5 possuem agente molhante na sua formulação (lauril sulfato de sódio) que, segundo Ashford (2005), favorece a liberação de fármacos pouco solúveis. Isso ocorre porque o tensoativo tem capacidade de reduzir a tensão interfacial sólido/líquido, permitindo que meio

molhe o sólido de forma mais eficiente, contribuindo para a dissolução do fármaco.

A formulação F3, na qual contém a junção dos dois excipientes estudados, dissolveu 99%, ou seja, a maior porcentagem de furosemida liberada, demonstrando ser a fórmula mais adequada para utilização.

Em análises de cápsulas de Captopril 25 mg realizadas por Bernardes *et al.* (2010), foi observado que os níveis de dissolução podem estar relacionados ao excipiente utilizado.

Pinho & Storpirtis (2011), realizaram o teste de perfil de dissolução das cápsulas contendo carbamazepina 200 mg, um fármaco que pertence à classe II do SCB, onde pode-se verificar que uma formulação produziu uma liberação muito abaixo de 75% do fármaco após 60 minutos de experimentação, não atingindo o que preconiza os parâmetros oficiais. Em contrapartida, as duas formulações liberaram aproximadamente 85% de carbamazepina no tempo de 24 minutos, cumprindo com os requisitos farmacopeicos. Observou-se que essa elevação no perfil de dissolução foi devido à adição do tensoativo PEG 4000 para aumentar a hidrossolubilidade da carbamazepina.

Apesar das formulações F4 e F5 apresentarem o agente molhante, o diluente escolhido foi o amido e segundo Azevedo (2007), o amido que é comumente usado como excipiente atuando como diluente e desagregante tem grande impacto positivo na dissolução, mas como nosso princípio ativo pertence à classe IV, o uso do amido não melhorou a dissolução.

Muniz *et al.* (2012), avaliou a influência do amido glicolato de sódio (AGS), um excipiente modificado denominado de superdesintegrante, na dissolução de cápsulas de nimesulida e os resultados mostraram que o AGS interfere positivamente no teste.

A formulação F6, que é isenta de lactose e lauril sulfato de sódio, apresentou 64% de furosemida dissolvida em 30 minutos, sendo considerado abaixo do especificado pela farmacopéia, que é de 80%.

As formulações F2 e F3 apresentaram os melhores resultados no teste de dissolução, pois, além de possuir o lauril sulfato de sódio, essas formulações apresentam como diluente a lactose, que, segundo Gil (2007), possui elevada hidrossolubilidade, auxiliando o processo de dissolução,

principalmente, quando se trabalha com fármaco hidrofóbico como a furosemida.

A incorporação de adjuvantes como os desintegrantes, tensoativos e diluentes hidrofílicos, pode-se favorecer a velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis e hidrofóbicos, pois promove a penetrabilidade dos fluidos corpóreos no conteúdo da cápsula, favorecendo a dispersão e de imediato a dissolução dos mesmos (OLIVEIRA & MANZO, 2009).

É possível dizer que se o processo de dissolução do princípio ativo for rápido, a velocidade em que o fármaco começa a ser absorvido também é. No entanto quando a dissolução for lenta, o processo de absorção é limitante (BONAMICI, 2009).

Pode-se observar que embora as formulações F4 e F5 tenham chegado a um valor de dissolução próximo no final do processo, o início da liberação foi diferente. A formulação F5 que tem maior concentração de agente molhante começou sua dissolução primeiro.

Em estudos realizados por Baracat et al. (2009) em que comparou 4 formulações de sinvastatina manipuladas com o genérico e o referência, após 30 minutos somente 3 formulações atingiram mais que 80% da liberação do fármaco, já a outra atingiu somente 63,74% de dissolução. A possível causa seria a mistura ineficiente dos excipientes ao princípio ativo, ocorrendo erros de dosagem e uniformidade de conteúdo num mesmo lote.

Figer & Ricci 2012 realizaram um estudo onde comparavam o perfil de dissolução entre o medicamento referência de Diacereína (Artrodar) e três formulação magistrais. O de referência e as formulações A e B liberaram acima de 90% do princípio ativo em 10 min e, em 20 min. Enquanto a formulação C, em 20 min, havia liberado uma quantidade inferior a 85% do princípio ativo e em 60 minutos essa liberou um máximo de 85% sendo reprovada no ensaio de dissolução, mas os autores não conseguiram explicar ao certo o que pode ter acontecido, porque as três fórmulas magistrais tinham como excipiente a lactose e nas mesmas concentrações, mas eram de fabricantes diferentes.

A Eficiência de dissolução (E.D) é utilizada como um parâmetro de confiança e avalia a equivalência entre formulações, e é avaliado através da área sobre a curva do perfil de dissolução, sendo expresso em porcentagem. Esse parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se

encontra dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos resultados in vivo (COSTA & LOBO, 2001).

Os resultados da E.D% podem ser observados na tabela 6, e de acordo com ela, as amostras F2 e F3 (42,41% e 44,91%, respectivamente) demonstraram uma melhor eficiência de dissolução, confirmando os resultados do perfil de dissolução. E como esperado a formulação F6 também confirmou os resultados da dissolução, sendo a que teve menor valor de eficiência.

Amostra	Eficiência de Dissolução (E.D%)
F1	31,08
F2	42,41
F3	44,91
F4	25,66
F4	34,50
F6	22,50

Tabela 6: Eficiência de dissolução das cápsulas de Furosemida

Em estudo realizado por Valente e colaboradores (2013), onde avaliaram o perfil de dissolução de Fluoxetina manipulada por três farmácias magistrais de Florianópolis com um medicamento referência, demonstram que as amostras A2 e A3 (91,52% e 99,61%) tiveram uma melhor eficiência de dissolução, porém, os resultados indicam apenas a semelhança de perfil estatisticamente significativa entre o medicamento de referência (R) (74,44%) e a amostra A1 (74,20%).

O autor Caiaffa et al.(2002) realizou um estudo de cápsulas de amoxicilina, comparando produtos industrializados e manipulados evidenciando principalmente a cinética de dissolução e não observaram diferença significativa quanto à eficiência de dissolução entre as cápsulas industrializadas (66,62%, 73,13% e 84,97%) e magistrais (70,31% e 75,50%). Isto pode ser devido ao fato da amoxicilina ser classificada como um fármaco da classe III que apresenta alta solubilidade, o que facilita a escolha de excipientes para a preparação, sendo que neste caso os excipientes não interferem no tempo de dissolução (FERREIRA, 2008).

CONCLUSÃO

Com relação aos resultados apresentados para os testes de peso médio, desintegração, uniformidade de doses unitárias e teor, todas as amostras se apresentaram de acordo com as especificações dos compêndios oficiais.

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, a formulação F2 e F3 (97% e 99%, respectivamente) demonstraram serem mais adequadas na manipulação de cápsulas de furosemida 40 mg pelo fato de terem se dissolvido em 30 minutos quase sua totalidade.

Dessa forma, pode-se concluir que há uma influência na utilização de excipiente hidrossolúvel como a lactose e de agente molhante, como o lauril sulfato de sódio, onde ocasionaram resultados positivos no perfil de dissolução de cápsulas com fármaco hidrofóbico, quando comparado às formulações com pouco ou sem agente molhante e com amido como diluente.

O estudo demonstra a importância, na manipulação de cápsulas, a escolha dos excipientes, pois estes estão diretamente relacionados à dissolução e, portanto, essenciais para uma resposta terapêutica adequada, pois pode comprometer a absorção do princípio ativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, M. C; VAZ, U.P; FERREIRA, A. O; BRANDÃO, A. F. **Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução.** Rev. Bras. Farm. 93(4): 487-492, 2012;
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos.** 6. ed. São Paulo: Premier, 2000;
- ANSEL, H.C., N.G. POPOVICH & L.V. ALLEN JR. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6 ed., Ed. Premier, São Paulo, 2000;
- ASHFORD, M. Biodisponibilidade – fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 17, p. 261-262;
- AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2 ed. São Paulo: Artmed, 2005;
- AZEVEDO, R. C. P. **Estudo da liberação in vitro de captopril cápsulas magistrais por cromatografia líquida de alta eficiência.** 2007;
- BARACAT, M. M. et al., **Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina.** Latin American Journal of Pharmacy, 2009;
- BERNARDES, M; *et al.* **Desenvolvimento e controle de qualidade de capsulas contendo captopril 25mg.** Interbio v.4 n.1 2010;
- BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções.** São Paulo. Dissertação de Mestrado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2009;
- BRASIL. **Farmacopéia Brasileira:** Comissão Permanente de Revisão de Farmacopéia Brasileira. 5ª edição. São Paulo: Atheneu Editora, 2012;
- BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 2º edição,** 2012;
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Hipertensão. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial,** 2010;
- CAIAFFA, M.C; OLIVEIRA, D.L; PINHEIRO, V.A; GUERRA, M.O; PINHO, J.J.R.G. **Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise**

comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. Ev. Lecta 2002;

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. **Modeling and comparison of dissolution profiles.** Eur. J.Pharm.Sci. v.13: 123-133, 2001;

DEFÁVERI, M. A. S. et al. **Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias.** Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012;

DIAS, I.L. T; NETO, G.O; MARTINS, J.L.S. **Metodologias analíticas para a determinação da furosemida.** Lecta, v. 22, n. 1/2, p. 19-26, jan./dez. 2004;

FERREIRA, A.O. **Guia prático da farmácia magistral.** 3. Ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008;

FIGER, A; RICCI, E. J. **Estudo do perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de diacereína.** Rev. Bras. Farm. 93(3): 392-395, 2012;

GIL, E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos.** 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010;

GRANERO, G.E; LONGI, M.R; MORA, M.J; JUNGINGER, H.E; MIDHA, K.K; SHAH, V.P; STAVCHANSKY, S; DRESSMAN, J.B; BARENDs, D.M. **Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: furosemide.** Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010;

LACHMAN, L.; HANNA, S. A.; LIN, K. **Controle e garantia de qualidade.** In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001;

LAMOLHA, M.A; RODRIGUES, A. C. P; SILVA, B.C; GRANATA, F. C; Podavin, G. S; LIMA, J. C. O. **Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40 mg.** Rev. Bras. Farm. 2011;

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, 2003;

MIRANDA, L. P; CARDOSO, M. G; MORAES, A. J. **Proposta de formulações para excipientes-padrão de fármacos classificados pelo sistema de classificação biofarmacêutica.** Farmácia Unitri, 2011;

MOLINA, M.C. B; CUNHA, R.S; HERKENHOFF, L.F; MILL, J.G. **Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana.** Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil.Rev Saude Publica 2003;

MUNIZ, G. S. O; OLIVEIRA, J; GARCIA, M. T. J. **Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, vol. 33, n. 3, p. 361-371, 2012;

OLIVERA, M. E; MANZO, R. H. **O sistema de classificação biofarmacêutica e as bioisenções.** Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 186-203, 2009;

PEIXOTO, M.M.; JÚNIOR, A.F. S; SANTOS, C.A. A; JÚNIOR, E.C. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA.** *Pharm. Bras.*, n.47, p.69-73, 2005;

PIFFERI, G.; RESTANI, P. **The safety of pharmaceutical excipients. II Fármaco,** Lausanne, v. 58, no. 8, p. 541-550, 2003;

PINHO, J. J. R. G; STORPIRTIS, S. **Avaliação da qualidade de cápsulas de carbamazepina manipuladas.** HU Revista, v. 37, n. 1, 2011;

PITA, N.O. G ; PRATES, E.C. & FERRAZ, H.G. **Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250mg comercializados como similares no Brasil.** Rev. Bras. Ciên. Farmacêuticas, 2004;

POZZA, V. M.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. **Controle de qualidade de cápsulas de chá verde manipulados.** Revista Salus, v. 3, n. 1, p. 15-19, 2011;

SCHESHOWITSCH, K. *et al.* **Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de piroxicam.** Latin American Journal of Pharmacy, v. 26, n. 5, p. 645, 2007;

SERRA, C. H. R; STORPIRTIS, S. **Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%).** Dep de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2007;

SOUZA, K.J.; ALÉSSIO, P.V.; GOMES, A.J.P.S. **Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I.** Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2009;

VALENTE, B. R; MURAKAMI, F. S; TAGLIARI, M. P; PEREIRA, R. N; SILVA, M. A. S. **Estudo comparativo dos perfis de dissolução de cápsulas de cloridrato de fluoxetina.** Revista Eletrônica de Farmácia Vol. X (3), 01 - 10, 2013;

VILLANOVA, J.C.O.; SÁ, V.R. **Excipientes Guia Prático Para Padronização: Formas Farmacêuticas Orais Sólidas e Líquidas.** Pharmabooks 2 ed. São Paulo, p.53, 2009;

WELLS, J. **Pré-formulação farmacêutica.** In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005;

YUKSEL, N.; KANI, A. E; BAYKARA, T. **Comparacion of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods.** Int. J. Pharmac. v. 209, p. 57-67, 2000.

ABSTRACT

Capsules are commonly used pharmaceutical forms orally, in their handling process, particular care should be taken in the selection of the excipients and in the production process to ensure their availability and therapeutic efficacy. The in vitro dissolution study becomes essential to ensure quality, since the dissolution process will determine the release of the drug and its absorption. Furosemide is an antihypertensive that has low solubility permeability, ie, dissolution may be the limiting step of oral absorption of the drug. The objective of this study was to evaluate the influence of the excipients on the dissolution profile of furosemide 40 mg manipulated capsules. Six formulations with different concentrations of excipients were manipulated, based on suggestions from the Biopharmaceutical Classification System (SCB). The tests performed were mean weight, disintegration, content, content uniformity and dissolution profile. The results obtained for average weight, disintegration, content, content uniformity are within the standards established by the official compendium. Regarding the dissolution profile, it was observed that increasing the concentration of lactose and sodium lauryl sulfate resulted in an increase in the rate of dissolution of the drug in question. Thus, the importance of the appropriate choice of these adjuvants for the manipulation of capsules is verified.

UNITERMOS: Quality control, specifications, bioavailability, furosemide

3. NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA

A REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/*Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* tem por finalidade publicar os seguintes tipos de publicação: Artigos originais relacionados com as áreas de conhecimento das Ciências Farmacêuticas, Trabalhos de atualização ou de revisão, que serão incluídos quando solicitados a especialistas pela Comissão de Publicações ou quando submetidos em forma de Abstract para avaliação quanto ao interesse. Ressalta-se a necessidade de se incluir visão crítica dos autores, inserindo os seus trabalhos no tema e avaliando em relação ao estado de arte no País. Notas Prévias relativas a novas metodologias e resultados parciais, cuja originalidade justifique a publicação rápida. Nesse caso, o limite é de 2.000 palavras, excluindo-se tabelas, figuras e referências. Pode-se incluir, no máximo, uma figura, tabela e 10 referências. Resenhas elaboradas por especialistas segundo sugestão da Comissão de Publicações. Suplementos temáticos e aqueles relativos a eventos científicos podem ser publicados mediante aprovação prévia da Comissão de Publicações. Os trabalhos elaborados por especialistas nacionais e estrangeiros podem ser apresentados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Devem ser originais e inéditos e destinar-se exclusivamente à REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/ *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.

ESCOPO E POLÍTICA

Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem as "Instruções aos autores", são encaminhados ao Editor Científico, que indicará dois revisores especialistas no tema abordado (veja Relação dos Consultores - 2003 e gráfico 10). Após a revisão, cujo caráter anônimo é mantido durante todo o processo, os manuscritos são enviados à Comissão de Publicação, que decidirá sobre a publicação. Manuscritos recusados, passíveis de reformulação, poderão ser re-submetidos após reestruturação, como novo trabalho, iniciando outro processo de avaliação. Manuscritos condicionados à reestruturação serão reavaliados pelos revisores. Manuscritos enviados aos autores para revisão devem retornar à Editoria dentro de, no máximo, dois meses, caso contrário terão o processo encerrado.

FORMA E PREPARAÇÃO DE MANUSCRITOS

INSTRUÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

ESTRUTURA DOS ORIGINAIS

Cabeçalho: constituído por: título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho. Autor (es) por extenso, indicando a(s) instituição (ões) a(s) qual (is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrónico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

Resumo (em português): deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6 (seis) unitermos.

Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

Resultados e Discussão: deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

Resumo em inglês (ABSTRACT): deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português.

Agradecimentos: devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

Referências: devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

APRESENTAÇÃO DOS ORIGINAIS

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço duplo). Utilizar Programa Word for Windows. Os autores devem encaminhar o trabalho acompanhado de carta assinada pelo autor de correspondência, que se responsabilizará pela transferência dos direitos à RBCF.

Informações adicionais

Citação bibliográfica: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo e seguida do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão *et al.* (*em itálico*).

Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser também, apresentados em arquivos separados e reproduzidas em alta resolução (800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser. Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores. As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas na apresentação no texto e na citação com apenas a inicial em maiúsculo.

Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.

ENVIO DE MANUSCRITOS

Os trabalhos devem ser remetidos por correio eletrônico, anexando à mensagem os arquivos correspondentes.

E-mail: rbcf@edu.usp.br

Secretaria de edição: **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**

Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas/USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 950 Caixa Postal 66083 05315-970 - São Paulo - SP -
Brasil Contato telefônico: Fone: (011) 3091.3804 FAX: (011) 3097.8627