



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

CENTRO UNIVERSITÁRIO FAG

**QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE
CLORIDRATO DE METFORMINA 500 MG E DE NIFEDIPINO 20 MG**

CASCADEL

2018

MICHELLY MONICK DE MELO

**QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE
CLORIDRATO DE METFORMINA 500 MG E DE NIFEDIPINO 20 MG**

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

CASCADEL

2018

MICHELLY MONICK DE MELO

**QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE
CLORIDRATO DE METFORMINA 500 MG E DE NIFEDIPINO 20 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

Prof. Me. Giovane Douglas Zanin

Professor Orientador

Prof. Me. João Ricardo Rutkauskis

Professor Avaliador

Prof. Me. Patrícia Stadler Rosa Lucca

Professora Avaliadora

Cascavel, ____/____/____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho as pessoas mais importantes em minha vida: Claudemir Martins de Melo, meu pai, Solange Raizi de Melo, minha mãe, Bruna Thaís de Melo, minha irmã, por todo apoio em minhas decisões, amor, educação e dedicação, sem os quais não teria chegado ao fim desta trajetória.

AGRADECIMENTO

Em primeiro lugar agradeço a Deus por tudo que tens feito em minha vida, me iluminando e não me deixando abater com os problemas.

Aos meus pais por se dedicarem e me apoiarem, sempre lutando para que fosse possível a realização desse sonho. E aos demais familiares pelo incentivo e carinho.

Aos amigos que fiz ao longo desse período, em especial ao Hiago e a Marieli, por me ajudarem e apoiarem com palavras de incentivo e conforto, com toda a certeza levarei sempre em meu coração.

Ao meu orientador, professor Giovane Douglas Zanin, com sua experiência, seus conhecimentos, paciência e dedicação ao me conduzir na realização deste trabalho. Agradeço pelo incentivo dado e confiança em minha pessoa depositada.

A todos os professores que fizeram parte de minha caminhada até aqui, todo meu respeito e gratidão.

E a todas as pessoas que de uma forma direta ou indiretamente, contribuíram e estiveram comigo nesta caminhada e me fizeram acreditar que era possível.

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
REFERÊNCIAS	23
2 ARTIGO.....	29
3 NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA.....	46

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

DOENÇAS CRÔNICAS

Com o constante envelhecimento da população, as doenças crônicas se tornaram crescente, representando uma alta demanda aos serviços de saúde. Essas são definidas como afecções de saúde nas quais acompanham os indivíduos por longos períodos de tempo, podendo apresentar-se momentos de piora ou de melhora sensível. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças crônicas ou doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), são aquelas que apresentam início gradual, com duração longa ou incerta, cujo tratamento envolve um processo de cuidado contínuo, no qual este não leva à cura (ALMEIDA et al., 2002; WHO, 2016).

As DCNT representam uma ameaça para a saúde e desenvolvimento a todas as nações. De acordo com Veras (2011), no Brasil a principal causa de morbidade e mortalidade, são as doenças crônicas. Em 2008, a OMS estimou aproximadamente 36 milhões de mortes globais (63%), nas quais destacou-se as doenças do aparelho circulatório, doença respiratória crônica, diabetes e câncer. Essas doenças atingem indivíduos de todas as classes socioeconômicas e, de maneira mais intensa, aos pertencentes a grupos vulneráveis, como os idosos, sendo que cerca de 80% dos óbitos ocorrem em países de média ou baixa renda, destes 29% das pessoas possuem menos de 60 anos de idade, enquanto que nos países de alta renda, apenas 13% apresentam mortes precoces (ALWAN et al., 2010; BONITA et al., 2013; BLOOM et al., 2011; WHO, 2011).

Há anos atrás, considerava-se as doenças crônicas como problema de países mais desenvolvidos e de população idosa. Sabe-se atualmente, que dentro dos países de alta renda, os desprovidos, assim como pessoas de meia idade e os jovens são afetados por essas doenças. Muitas destas, estão ligadas a uma sociedade em envelhecimento, do mesmo modo às escolhas de estilo de vida, como o consumo de álcool, tabagismo, comportamento sexual, inatividade física e dieta inadequada, além da predisposição genética (VERAS, 2011).

Estes hábitos inadequados determinaram um perfil de risco na qual doenças crônicas como o diabetes e hipertensão, assumiram ônus crescente e preocupante. Ambas as condições são prevalentes e importantes problemas de saúde global (TOSCANO, 2004).

Diabetes

O *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica de grande repercussão mundial, na qual trata-se de uma disfunção metabólica de múltipla etiologia, caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da deficiência da secreção de insulina, ação da insulina ou de ambos, podendo ser classificada em dois tipos predominantes (TOSCANO, 2004).

O diabetes tipo 1 é o mais agressivo dentre eles, causando um emagrecimento de forma rápida, sendo este definido pela destruição autoimune das células β -pancreáticas e ausência de insulina endógena, assim a glicose não adentrará nas células e se encontrará em níveis elevados no sangue (SMELTZER & BARE, 2002).

O diabetes tipo 2 é caracterizado por um quadro de resistência insulínica, geralmente associado com a obesidade, se tratando da redução da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito da insulina. Para superá-la e evitar o acúmulo de glicose no sangue, deve-se haver um aumento na quantidade de insulina secretada (COTRAN, KUMAR, COLLINS, 2000).

Essa doença crônica está associada ao aumento da mortalidade e ao alto risco de desenvolvimento de complicações micro e macro vasculares, assim como neuropatias. Consequentemente, pode-se resultar em insuficiência renal, cegueiras e amputações de membros, sendo esta responsável por excessivos gastos em saúde e substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. Dessa forma, seu impacto inclui elevado predomínio, gerando assim significativos danos econômicos e sociais (GUYTON & HALL, 2006; TOSCANO, 2004; BATISTA et al., 2005; SCHMIDT et al., 2011).

O desenvolvimento da diabetes aumentou globalmente, de 4,7% em 1980 para 8,5% em 2014, havendo neste período aproximadamente 422 milhões de indivíduos com a doença. São apontados como determinantes do prevalecimento de diabetes, o envelhecimento populacional, maior urbanização, aumento da obesidade e do sedentarismo, assim como a maior sobrevida de pessoas com diabetes (WHO, 2016; SBD, 2013).

Os hábitos de vida saudáveis constituem a base da prevenção, do tratamento e das suas complicações, dentre estes a alimentação adequada, prática de atividade física regular, prevenir-se a obesidade, evitar-se o fumo e o excesso de álcool, devendo os tratamentos farmacológicos serem utilizados como recurso adicional. Desta forma, o fármaco de primeira escolha para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 2, atualmente é o cloridrato de metformina (BRASIL, 2014; GRAHAM et al., 2011).

Hipertensão

Dentre os fatores considerados de risco para o desenvolvimento das DCNT, assim como a diabetes, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) se encontra com maior prevalence. Sendo está responsável por quase metade das 250.000 mortes causadas por doenças cardiovasculares no Brasil (BOING & BOING, 2007; PANIZ et al., 2010; MIRANDA et al., 2002).

A HAS é uma situação clínica de natureza multifatorial caracterizada por níveis de pressão arterial (PA) elevados. O fluxo de sangue para qualquer região do corpo depende da pressão de perfusão e a resistência ao fluxo em determinada região. A regulação e controle da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas no organismo humano e depende de ações integradas dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino. Esta é definida como a manutenção de níveis de pressão arterial acima de 140 mmHg na sistólica e 90 mmHg na diastólica, na qual se relaciona a fatores intrínsecos, como hereditariedade, sexo, idade e raça; e a fatores extrínsecos, como tabagismo, sedentarismo, obesidade, estresse, dislipidemia e dieta. Além do mais, há aumento do risco de comorbidades, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência renal crônica (MARTELLI, 2013; BOING & BOING, 2007).

A prevalência da HAS aumenta com a idade, multiplicando o risco de danos cardiovasculares, contribuindo para o aumento de óbitos e os custos sociais com invalidez e redução da capacidade de trabalho (PELLIZZARO & PANCHENIAK, 2003).

A hipertensão arterial atinge em média 30% da população adulta, cerca de 1,2 bilhão no mundo. De tal forma, apresenta-se cada vez mais em populações jovens, constituindo-se a segunda causa de morte em pessoas de 45-64 anos e a terceira entre 25-44 anos (KEARNEY et al., 2004; CAVAGIONE et al, 2009).

Estudos clínicos no tratamento da PA propõem modificações do estilo de vida com a redução do peso corporal e realização de atividades físicas como primeiro passo nas condutas de prevenção e redução da mesma, restrição do sal na dieta, associado ou não ao uso de medicamentos nos quais podem ser administrados de forma isolada ou em associação. O nifedipino é um fármaco da classe dos bloqueadores dos canais de cálcio, sendo este utilizado para o tratamento da hipertensão (MIRANDA et al., 2002; BORELLI et al., 2008; GUYTON & HALL, 2006).

MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS

Cloridrato de Metformina

O cloridrato de metformina é o fármaco mais utilizado para o tratamento de DM tipo 2, sendo este derivado da guanidina, composto ativo da *Galega officinalis*, pertencente à classe das Biguanidinas, por sua vez, essas são indicadas para o tratamento dos diabéticos com obesidade, nas quais não estimulam o aumento da síntese de insulina nem os de ácidos graxos, ao contrário das sulfoniluréias (GRAHAM et al., 2011; BOUCHOUCHA, UZZAN, COHENC, 2011).

A metformina é denominada quimicamente por 1,1-dimetilbiguanidina e em geral, encontra-se na forma de cloridrato e raramente como metformina base. Esta se apresenta na forma de pó cristalino, branco ou quase branco, classificada como praticamente insolúvel em acetona, éter etílico, clorofórmio e cloreto de metileno, pouco solúvel em etanol e facilmente solúvel em água. Possui peso molecular de 165,62 g/mol, faixa de fusão de 222°C a 226°C e valor de pKa de 12,4 (KOROLKOVAS, 2006; BRASIL, 2010).

Este fármaco é o anti hiperglicemiante oral mais amplamente prescrito, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficácia clínica, possui propriedades anti hiperglicêmicas, que normaliza os níveis elevados de glicose no sangue, aumentando-se a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e, especialmente, no fígado, reduzindo dessa maneira a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose. Seu mecanismo de ação por anos tem sido controverso, nos quais diferentes mecanismos foram propostos, incluindo-se a diminuição da síntese hepática de glicose, a melhora na secreção da insulina, o aumento do depósito de glicose e a diminuição de absorção intestinal de glicose (ALEXANDER et al., 2008; KOROLKOVAS, 2006).

O cloridrato de metformina é um fármaco com biodisponibilidade oral de 50-60%, e uma meia-vida relativamente curta, de 1,5 - 4,5 horas. Pertencente a III classe biofarmacêutica, com alta solubilidade em água e baixa permeabilidade pelas membranas biológicas, dessa forma o desenvolvimento de sistemas que possibilitem a liberação prolongada deste fármaco no trato gastrointestinal superior, com retenção no estômago e no intestino delgado, podem conduzir a uma melhor resposta biológica (NOLTE & KARAN, 2006; PATEL, RAY, THAKUR, 2006).

O fármaco é administrado por via oral, na forma de comprimidos. Existem formas de liberação imediata e prolongada, nas dosagens de 500, 850 e 1000 mg. A dose máxima

recomendada é de 2500 mg, podendo aumentar gradativamente até o máximo de 3 g (KOROLKOVAS, 2006).

Levando em consideração quão necessário é o tratamento do DM tipo 2, na prevenção de complicações micro e macro vasculares, a metformina prescrita de maneira adequada, pode-se provocar poucos efeitos adversos, nos quais o mais comum é a indisposição gastrointestinal, sendo está associada a um baixo risco de hipoglicemia, a acidose láctica (acúmulo de lactato no sangue) pode ser uma séria preocupação em overdose quando prescrita para pessoas com contraindicações, mas por outro lado, não há riscos significativos. Este medicamento é contraindicado à pacientes com hipersensibilidade à metformina ou a qualquer dos excipientes, insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo e a pessoas que passaram por cirurgia eletiva de grande porte (RAMOS et al., 2014).

Nifedipino

A hipertensão Arterial é uma das enfermidades crônicas consideradas de risco, que mais acometem a população, sendo esta considerada um importante problema de saúde pública nos países desenvolvidos. Os principais fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial são os β -bloqueadores, diuréticos, bloqueadores de cálcio e os inibidores de conversão da enzima angiotensina, sendo o nifedipino um bloqueador do canal de cálcio, pertencente ao grupo das diidropiridinas (LIU et al., 2008; LARINI, 2008).

O nifedipino, é um éster dimetílico do ácido derivado da diidropiridina (1,4 diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil) -3,5-piridinadicarboxílico), ligada ao grupo 2- nitrofenila. É composto por cristais de metileno, clorofórmio, etil acetato, etanol e metanol, sendo muito sensível a luz. Considerado um ácido fraco de pKa 3,93, apresenta-se na forma de pó cristalino amarelo, inodoro e insípido, praticamente insolúvel na água, facilmente solúvel em acetona e ligeiramente solúvel no etanol. Este fármaco quando exposto à luz do dia e a certos comprimentos de onda de luz artificial, é convertido a derivados de nitrofenilpiridina, enquanto que exposto à luz ultravioleta leva à formação de derivado de nitrofenilpiridina (KOROLKOVAS, 2006; MERCK, 2006; BRASIL, 2010; USP 32, 2009).

Utilizado principalmente no tratamento da hipertensão, na angina crônica vasoespástica estável, no tratamento da síndrome de Reynauld's, na enxaqueca, insuficiência cardíaca congestiva e na miocardiopatia. O nifedipino liga-se aos canais de cálcio presentes nas células musculares cardíacas e vasculares e inibe o influxo transmembranar de cálcio nas células miocárdicas e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e da

vascularização periférica, resultando em diminuição das contrações musculares e consequente vasodilatação arterial periférica (KOROLKOVAS, 2006; GENNARO, 2004; ROSENDORFF, BLACK, CANNON, 2007; ZHU et al., 2010).

Este fármaco é quase totalmente absorvido, 90% da dose é absorvida quando administrada oralmente, mas sua biodisponibilidade é reduzida devido ao metabolismo hepático de primeira passagem, em torno de 60 a 75%, além disso, liga-se fortemente, as proteínas plasmáticas, de 92 a 98%. O tempo de meia vida é relativamente curto, o qual leva em torno de 3 a 4 horas, a dosagem mínima e máxima permitida de nifedipino é de 20 mg e 60 mg, respectivamente, as quais devem ser administradas de duas a três vezes por dia (GOODMAN & GILMAN, 2006; HUANG, WIGENT, SCHWARTZ, 2006; SBH, 2010).

FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

De acordo com a farmacopeia brasileira, define-se forma farmacêutica (FF), como o estado final da apresentação dos princípios ativos após a execução de uma ou mais operações farmacêuticas, com ou sem adição de excipientes adequados, afim de facilitar a utilização da mesma, além de obter efeito terapêutico desejável, com características adequadas a uma determinada via de administração. Em geral, as formas farmacêuticas podem ser classificadas como sólidas, semissólidas ou líquidas (BRASIL, 2010).

As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) são planejadas para que ocorra a liberação e dissolução do fármaco nos fluidos gastrintestinais, e posteriormente absorvido e exerça a ação farmacológica desejada. Estas formulações são compostas por excipientes e componentes terapeuticamente ativos, uma vez que raramente os fármacos serão administrados como substâncias puras. Sendo assim, os excipientes que estão na composição das formulações, conferem a estas características específicas ao produto. Incluem-se a essa forma farmacêutica, os pós, grânulos, comprimidos e cápsulas, sendo as duas últimas mais comumente utilizadas, as quais são bem aceitas pelos pacientes, devido à facilidade na administração, possibilitando assim uma maior adesão ao tratamento (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010; AULTON, 2005; WEN & PARK, 2010; MADERUELO, ZARZUELO, LANA O, 2011).

Para a produção de comprimidos se faz necessário a associação do princípio ativo juntamente com uma série de excipientes considerados como inertes, os quais irão auxiliar no processo de obtenção dos mesmos. Esses excipientes apesar de serem inertes, auxiliam no processo de produção e podem interferir diretamente nas características do produto final como

na aparência física, estabilidade e até mesmo estar envolvido no processo de desintegração do comprimido quando o mesmo é ingerido. No entanto, a realização da escolha dos excipientes adequados para a formulação, devem assegurar que a disponibilidade fisiológica e a eficácia terapêutica da substância ativa não sege diminuída (KUBBINGAA, MOGHANI, LANGGUTH, 2014; ABDELLAH, NOORDIN, ISMAIL, 2015).

Tipos de liberação das Formas Farmacêuticas Sólidas Orais

Após a FFSO ser administrada, o fármaco deve-se ser liberado e dissolver-se nos fluidos gastrintestinais, de forma que este seja absorvido e obtenha a ação farmacológica esperada. De acordo com o tipo de liberação do fármaco, as FFSO podem ser classificadas em produtos de liberação convencional, ou ainda de liberação modificada ou controlada (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010; AULTON, 2005).

As formulações de liberação imediata ou convencional, são desenvolvidas para liberar o fármaco logo após sua administração, sendo nesses sistemas, empregados excipientes que vão ajudar os processos de liberação e dissolução do fármaco no organismo, sendo este caracterizado pela formação de pico plasmático, resultando em uma rápida absorção, sem o controle da velocidade de dissolução. Estes sistemas apresentam algumas limitações, como a impossibilidade de manter constante a concentração do fármaco nos locais de ação, dessa forma, ocorre oscilações das concentrações desde no plasma além de que, os fármacos que possuem tempo de meia vida biologicamente curto há a necessidade de doses frequentes para que se mantenha as concentrações plasmáticas em equilíbrio e que estejam dentro da faixa terapêutica. Diante dessas limitações, surgiu-se a necessidade do desenvolvimento de preparações de liberação modificada (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010; AULTON, 2005).

As formas farmacêuticas de liberação modificada passaram-se a tornar um termo geral para explicar formulações com características de liberação não apresentada pelas formulações de liberação convencional. Essas são desenvolvidas para modular a liberação do fármaco a partir de sua matriz, prolongando ou retardando a sua dissolução. Dessa forma objetiva-se em tornar a FF gastrorresistente, liberar o fármaco em um sítio específico do trato gastrointestinal, prolongar o efeito farmacológico, ou após um período de tempo definido (NOKHODCHI et al., 2012; PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

Ao prolongar o efeito do fármaco, há uma redução do número de administrações do medicamento, gerando assim uma maior adesão ao tratamento. O sistema empregado na

liberação do fármaco de forma gradual, deve ser seguro e eficaz, sendo que o mesmo se objetiva em manter a concentração plasmática do fármaco em níveis terapêuticos durante um período prolongado, além de que reduza as oscilações na circulação sanguínea, dessa forma, evitando níveis subterapêuticos ou ainda, tóxicos. Essas FF de liberação modificada são subdivididas em liberação prolongada e retardada (BASSYOUNI et al., 2013).

As FFSO de liberação retardada são formas nas quais não ocorre a liberação imediata do fármaco após sua administração. A determinação da liberação do ativo de forma lenta pode ser pelo influxo das condições do meio, como o pH gastrointestinal. Esse tipo de liberação é destinado principalmente, às formas farmacêuticas gastrorresistente ou entéricas. Já as formas de liberação prolongada, são desenvolvidas para liberar a substância ativa de modo controlado, em tempo, local e velocidade predeterminados, para que este alcance e mantenha níveis sanguíneos terapêuticos ótimos. Essas são normalmente administradas apenas uma ou duas vezes ao dia para se obter o mesmo efeito terapêutico das formas convencionais correspondentes, que devem ser administradas três ou quatro vezes ao dia. Neste contexto, nota-se que os termos de liberação controlada, liberação estendida e liberação sustentada, são sinônimos de liberação prolongada (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010; QIU et al., 2009).

O desenvolvimento de FFSO de liberação prolongada tem se tornado de vasto interesse, seja para formulações de novos fármacos, quanto para o desenvolvimento de produtos contendo fármacos já utilizados na terapêutica. Uma FFSO de liberação prolongada bem planejada, possui benefícios nos efeitos terapêuticos como melhora da eficácia, redução dos efeitos adversos, maior comodidade, melhor desempenho e aumento da adesão do paciente ao tratamento (NATARAJAN et al., 2014; LYONS et al., 2007; QIU et al., 2009).

Para que o processo de desenvolvimento de uma FFSO de liberação prolongada comece, é necessário selecionar o tipo de FF e da tecnologia de liberação do fármaco na qual será empregada. A liberação do fármaco pode ocorrer através do controle por meio de diversos mecanismos como a difusão, pressão osmótica ou erosão, sendo este dependente do sistema utilizado na formulação e dos polímeros selecionados para o seu desenvolvimento. A determinação do método mais adequado para a liberação do fármaco depende de fatores relacionados ao custo, perfil de liberação desejado e propriedades do fármaco (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007; GRUND et al., 2014; WILSON & CROWLEY, 2011).

POLÍMEROS COMO EXCIPIENTES

Os fármacos raramente são administrados de forma isolada, estes são fornecidos como uma parte da formulação, em junção com uma ou mais adjuvantes inativos que possuem funções farmacêuticas diversas e específicas. A utilização desses agentes não medicinais, resulta na obtenção de diversos tipos de formas farmacêuticas. Os excipientes suspendem, solubilizam, aumentam a viscosidade, diluem, emulsificam, estabilizam, colore, flavorizam, conservam e transformam os agentes terapêuticos em formas farmacêuticas interessantes e eficazes (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010).

Assim como todos os outros excipientes, selecionam-se os polímeros de acordo com o mecanismo de liberação pretendido e a formulação. Deve-se levar em consideração na escolha fatores como a segurança da formulação, função e a melhor posologia para o paciente. Além da função e das características do fármaco, as propriedades físico-químicas destes, são aspectos relevantes para a determinação de sua utilização (RIOS, 2005).

Em relação às suas propriedades, devem ser seguidos dois critérios na elaboração de uma formulação. Primeiramente, as características químicas não devem interferir na ação dos ingredientes ativos, e em segundo, as propriedades físicas do polímero devem ser consistentes e reprodutíveis de lote a lote (RIOS, 2005).

Diversas classes de polímeros farmacêuticos têm sido utilizadas em sistemas de liberação controlada de fármacos devido às suas permeabilidades variáveis. Entre os materiais mais comumente utilizados incluem o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose, polivinilpirrolidona e ésteres poliacrílicos. Usam-se estes materiais tanto para matriz quanto para o revestimento na liberação controlada do fármaco. Através do material polimérico a permeabilidade do fármaco ocorre por um processo de três partes, a qual envolve dissolução, migração e difusão das moléculas em função da solubilidade e coeficiente de difusão. O polímero apresenta estrutura cristalina, possuindo um maior grau de empacotamento molecular e, sendo assim, é propício a resistir mais à difusão de um fármaco em relação a polímeros amorfos com a mesma estrutura química (ZHU, 2002).

A liberação de princípios ativos podem ser afetadas pelas propriedades de dissolução do polímero. Apesar de que a determinação deste seja principalmente, de acordo com o princípio ativo, raramente encontra-se um fármaco que não é compatível com as classes gerais de polímeros. No entanto, podem ocorrer casos de incompatibilidade, na qual a interação de excipientes e fármacos influenciam no mecanismo de desintegração, liberação, absorção e biodisponibilidade do fármaco (ZHU, 2002; RIOS, 2005).

O pH do polímero dependendo do mecanismo de liberação pode ser considerado como uma importante propriedade. Quando se deseja liberar o fármaco no trato gastrointestinal ou no cólon (pH específico), os polímeros não iônicos não podem ser utilizados porque estes são pH-independentes. O pH para alguns comprimidos revestidos é neutro, justamente para evitar a interação entre o fármaco e o polímero. Em outras aplicações, dependendo da localização, valores de pH diferentes podem favorecer a liberação mais uniforme do fármaco por todo trato gastrointestinal (RIOS, 2005).

SISTEMA RESERVATÓRIO

Nesse tipo de sistema, um núcleo contendo fármaco é envolvido por uma membrana polimérica, essa por sua vez controla a velocidade de difusão do fármaco. O núcleo pode ser na forma de comprimido, mini comprimidos, grânulos e pellets. A liberação do fármaco ocorre por difusão através da membrana de revestimento, essa podendo ser microporosa ou não apresentar poros (AULTON, 2005; PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007; VALLE et al., 2009).

Quando se utiliza uma membrana não porosa, a liberação ocorre por difusão do fármaco através de polímero que sofre erosão/ degradação. No caso das membranas microporosas, a difusão do fármaco é controlada pelos poros. O fármaco difunde-se para fora do sistema quando a membrana se torna permeável, através de hidratação pela água presente no trato gastrointestinal, ou pela dissolução do fármaco em um componente da membrana (AULTON, 2005; PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007; VALLE et al., 2009).

A formação dos filmes poliméricos sobre os núcleos ocorre através da evaporação do solvente, promovendo a coalescência das partículas e formando o revestimento contínuo microporoso ou não poroso. Outra forma de obtenção do sistema reservatório é através de camadas alternadas de fármaco e um polímero hidrossolúvel, do qual o fármaco é liberado lentamente enquanto as camadas de polímero se dissolvem (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

Estudos realizados por Zhu et al. (2010), os quais desenvolveram grânulos de nifedipino, impregnando-os em hidrogel de n-succinil-quitosana/alginato, os autores obtiveram partículas de liberação prolongada, porém, com perfil pH-dependente. Quando analisados os grânulos, resultaram em uma liberação de 8% em pH 1,5 e 68% em pH 7,4 em 3 horas de dissolução *in vitro*. Estes comprovaram o perfil pH dependente de absorção em realização de testes *in vivo*. Já em trabalho realizado por Mehta et al. (2002), os quais

produziram pellets com dispersões sólidas de nifedipino com Pluronic F68, os quais conseguiram liberação de 65% a 80% do ativo em 8 horas, sendo o resultado acima do que obtiveram com os pellets contendo somente o nifedipino, 30% a 40% de dissolução em 8 horas. Os autores utilizaram Eudragit L100-55 e Eudragit S100 na formulação, onde estes foram incorporados na matriz dos pellets, visando à obtenção de um perfil de liberação controlado. Foram sucedidos os resultados obtidos nesse aspecto, pois a liberação seguiu-se um perfil linear nas primeiras 12 horas.

SISTEMA BOMBA OSMÓTICA

O sistema funciona pelo princípio da pressão osmótica como força motriz para a liberação controlada do fármaco, pois a liberação independe dos fatores fisiológicos do trato gastrointestinal. A forma farmacêutica é constituída por um núcleo revestido por uma membrana semipermeável, que possui um orifício feito a laser (VERMA, KRISHNA, GARG, 2002; OJOE, 2003).

O comprimido é ingerido e então a membrana semipermeável permite que a água penetre no núcleo, dissolvendo ou suspendendo o fármaco. A pressão osmótica aumenta na camada interna e a solução do fármaco é impulsionada para fora, através do orifício (AULTON, 2005; VERMA, KRISHNA, GARG, 2002).

SISTEMA MATRICIAL

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada depende inteiramente da seleção de um agente adequado capaz de controlar a liberação do fármaco. Para essas preparações, os agentes ideais devem garantir que o fármaco seja liberado na dose certa, no sítio certo e no tempo requerido (LOPES, LOBO, COSTA, 2005; CUNLIFFE, KIRBYA, ALEXANDER, 2005).

Os sistemas matriciais são empregados por diversos polímeros e são considerados uma interessante opção nas estratégias empregadas para o desenvolvimento de formulações de administração oral. Oferecem benefícios inerentes a este sistema como eficácia, versatilidade, custo baixo e produção que recorre a equipamentos e técnicas similares à fabricação de medicamentos de liberação convencional. Além do mais, a utilização de sistemas matriciais possibilita a incorporação de quantidades altamente elevadas de fármacos (LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

Nesse sistema, a liberação do fármaco pode envolver técnicas de difusão do fármaco, intumescimento do polímero e erosão da matriz. Há casos em que o fármaco pode ligar-se quimicamente ao polímero e ser liberado através de hidrólise ou clivagem enzimática dessa ligação. Dependendo do tipo de polímero utilizado e das propriedades físico químicas, um ou mais desses métodos podem modular o mecanismo de liberação do fármaco. Os principais fatores que controlam a velocidade de liberação de sistemas matriciais são a concentração do fármaco na matriz, a porosidade da unidade de liberação e a solubilidade do fármaco. Porém outros componentes como diluentes, aglutinantes e desintegrantes devem ser considerados (AULTON, 2005; VALLE et al., 2009; ARORA & TANDON, 2009).

Do assunto de aspecto tecnológico, as matrizes são soluções ou dispersões de um fármaco em uma ou mais substâncias capazes de modular a sua liberação, nas quais geralmente são polímeros resistentes a degradação ou agente formador de matriz. As matrizes insolúveis denominadas inertes são constituídas por polímeros insolúveis em água, os quais originam estruturas porosas em que o fármaco se encontra disperso, mantendo a mesma superfície aparente ao extenso de toda a etapa de dissolução. Os comprimidos preparados com polímeros inertes formam sistemas nos quais não alteram ao longo do trato gastrointestinal, sendo estes eliminados praticamente intactos. O controle da liberação do fármaco por esta matriz ocorre essencialmente por difusão. Os adjuvantes mais utilizados na preparação dessas matrizes são fosfato de cálcio, etilcelulose, poliamida, copolímeros de metacrilato, acetato de polivinila e polietileno (LOPES, LOBO, COSTA, 2005; AULTON, 2005).

As matrizes hidrofóbicas ou lipídicas são constituídas por ceras, estas controlam a liberação da substância ativa por meio de mecanismos de erosão ou por difusão através dos poros, havendo o prevalectimento de um ou outro mecanismo de acordo com o excipiente utilizado e as propriedades do fármaco. As matrizes lipídicas integram sistemas de liberação simples, com controle relativamente grosseiro da velocidade e da extensão do fármaco. Os principais adjuvantes lipídicos são álcool cetílico, cera de carnaúba, ceras microcristalinas, óleos vegetais hydrogenados, polietilenoglicol, monoestearato de polietilenoglicol, mono e triglicerídeos (ARORA & TANDON, 2009; LOPES, LOBO, COSTA, 2005; AULTON, 2005).

As matrizes hidrofílicas, dentre os diversos sistemas de liberação do fármaco, são as mais utilizadas devido à simplicidade da formulação, baixo custo, fácil produção, aceitação da FDA e aplicabilidade para fármacos com amplo limite de solubilidade. Essas matrizes podem ser classificadas quanto a sua cinética de liberação e sua estrutura. Quando o fármaco se encontra disperso em uma matriz polimérica e sua liberação é controlada por difusão a partir

dessa matriz, estas são consideradas dispositivos monolíticos. Nesses sistemas, o fármaco pode estar distribuído de maneira uniforme, imobilizado na matriz e a liberação ocorre por meio de erosão da matriz polimérica. A liberação ocorre por meio de cisões formadas através de reações químicas, sendo estas geralmente hidrolíticas, enzimáticas ou pela biodegradação da matriz, quando ocorrem ligações covalentes entre o polímero e o fármaco (MIRANDA, MILLAN, CARABALLO, 2006; VENDRUSCOLO, 2005).

Na preparação de matrizes hidrofílicas são utilizadas substâncias como os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), polissacarídeos (gomas, ágar, alginato de sódio), derivados do óxido de polietileno, além dos polímeros como o carbopol. A constituição dessas matrizes ocorre por meio de uma mistura do agente ativo com um destes polímeros hidrofílicos. Quando em contato com a água ou com os fluídos biológicos, os poros mais próximos à superfície da matriz absorvem pequenas quantidades de água, fazendo com que a liberação do fármaco passe a ser controlada pela sua dissolução e difusão polimérica no meio aquoso interno, até o exterior da matriz. Devido à alta viscosidade da dispersão polimérica nos poros, as matrizes hidrofílicas sofrem no meio de aplicação, uma hidratação seguida de gelificação, a qual reduz a velocidade no transporte do fármaco através da formação de uma camada de gel, dessa forma produzem uma barreira que podem reduzir a liberação do fármaco dependendo da composição da formulação (LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

O HPMC é o material carreador hidrofílico mais importante usado para a elaboração de sistemas orais de liberação prolongada de fármacos, devido sua popularidade associada à natureza não tóxica, à pequena influência das variáveis de processamento sobre a liberação do fármaco, sua aplicabilidade, pela acomodação de altos níveis de fármaco e pela sua facilidade de compressão (SIEPMANN & PEPPAS, 2001; HERDER, ADOLFSSON, LARSSON, 2006).

Além do HPMC os hidrogéis têm atraído consideravelmente atenção para sistemas de liberação de fármacos solúveis em água. Estes são materiais poliméricos que absorvem quantidade significativa de água enquanto sustenta sua estrutura tridimensional (GIL et al., 2006).

Estudos encontrados de medicamentos de liberação prolongada através de sistemas matriciais são encontrados na literatura, como o trabalho realizado por Kar & Choudhury (2007), os quais formularam micropartículas de etilcelulose, contendo cloridrato de metformina, pelo método de emulsão múltipla e evaporação do solvente. Os autores empregaram acetronitrila: cloreto de metileno (1:1) e parafina líquida, como fase orgânica

primária e fase orgânica secundária, respectivamente. O monooleato de sorbitano (Span® 80) foi usado como tensoativo emulsionante. A eficiência de encapsulação variou de 55 a 85 % (m/m). A avaliação *in vitro* revelou um período de liberação do ativo superior a 12 h, segundo o modelo cinético de Higuchi. Ainda, se relata na literatura a utilização de matriz hidrofóbica de cera de abelha e álcool cetílico no desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada e sistemas matriciais, utilizando HPMC como polímero, promovendo a liberação do fármaco por até 12h (BASAK, KUMAR, RAMALINGAM, 2008; SATYANARAYANA et al., 2012).

CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade tem por finalidade a junção de medidas, destinadas a garantir, em qualquer momento, que uma produção de lotes de medicamentos e demais produtos, possam agradar os regulamentos de identidade, teor, atividade, pureza, eficácia e inocuidade (BRASIL, 2010; FERREIRA, 2011).

A RDC N° 17, de 16 de abril de 2010 da ANVISA, tem por estabelecido que os estabelecimentos titulares com autorização para a funcionalidade de fabricação de medicamentos são obrigados a ter um controle de qualidade. De acordo com a resolução o controle de qualidade é a parte das boas práticas de fabricação (BPF) que garantem que os produtos não sejam liberados para venda ou o fornecimento, antes que a qualidade destes sejam comprovadas satisfatoriamente (BRASIL, 2010).

O controle de qualidade tem como vantagens a otimização de processos, padronização de procedimentos, qualidade do ambiente, dos insumos utilizados e dos produtos finais, bem como a redução de tempo e desperdícios. Garantir a qualidade contínua aliada a um serviço adequado e a um custo acessível se faz necessário. Além disso, a credibilidade do medicamento exige a qualificação do profissional responsável, modernidade das indústrias, qualidade dos serviços e segurança dos produtos (BRASIL, 2000; PINTO, KANEKO, PINTO, 2003).

A fabricação de um medicamento requer um conjunto de diversas tecnologias. No decorrer das etapas do processo, a realização de vários ensaios que comprovem a qualidade do produto se fazem necessários. Estes ensaios são efetuados a partir do momento em que a matéria-prima chega à indústria, no qual verifica-se a identidade e a pureza da mesma, impedindo a probabilidade de medicamento falsificado. Ao longo das demais etapas de produção, são realizados outros ensaios os quais servem como controle do processo. E por

fim, ensaios que aferem desde a embalagem até a dose exata do fármaco (AIACHE, AIACHE, RENOUX, 1998).

Os ensaios de qualidade possuem finalidade bastante abrangente, estes julgam se determinadas propriedades, características do produto ou do medicamento estando de acordo com as especificações instituídas pelo próprio fabricante ou apontadas pelo consumidor (FERRARINI, 2009).

Para uma maior segurança da população que consome estes produtos, são efetivados com frequência na rotina laboratorial de indústrias os testes de qualidade, afim de garantir a qualidade dos medicamentos (GIL, 2010).

Em relação a algumas propriedades, os comprimidos devem apresentar estabilidades física e química, ser pouco friáveis, desintegrar-se no tempo previsto, apresentar integridade, superfície lisa e brilhante, bem como serem destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação (LACHMAN, LIEBERMAN, KANIG, 2001).

Os comprimidos podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, dureza, tamanho, diâmetro, forma, peso, características de desintegração, dependendo da finalidade de sua utilização e do método de fabricação. Durante o processo de produção de comprimidos, devem ser controlados estes fatores, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010).

A qualidade do comprimido é resultado do cumprimento de várias operações que, coordenadas, garantem características adequadas para que este seja eficaz em suas características químicas como pureza e teor e físicas como peso, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução (MOISÉS, 2006).

Para que haja um controle da qualidade de produção, avaliações quantitativas e qualitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas. A avaliação da qualidade representa-se uma etapa indispensável para que ocorra a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a eficácia terapêutica, segurança e a qualidade do produto, durante todo o seu prazo de validade (LACHMAN, LIEBERMAN, KANIG, 2001; PEIXOTO et al., 2005).

Os testes destrutivos, como pureza, friabilidade, desintegração e dissolução são testes que provocam alteração na forma do comprimido por desgaste, quebra ou desagregação. Já os testes não destrutivos, como peso, diâmetro e espessura, o comprimido mantém sua forma após o teste (MOISÉS, 2006).

O peso do comprimido garante ao produto a dose terapêutica e, conseqüentemente, a sua eficácia no tratamento. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, uma vez

que geram menor ou maior dosagem. O teste de determinação de peso se aplica a FFSO em dose unitária, na qual permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. As pesagens devem ser realizadas em balanças de sensibilidade adequada (MOISÉS, 2006; BRASIL, 2010).

O ensaio de doseamento tem por finalidade a quantificação do teor de substância ativa nos medicamentos. A análise tem por objetivo, estabelecer a concentração do princípio ativo. É um método que não é permitido apresentar falhas, devido à segurança e a eficácia do medicamento dependendo o resultado (GIL, 2010).

A realização do teste de uniformidade de doses unitários é fundamental para garantir a administração correta de doses, visto que esta análise é capaz de mensurar a quantidade de ativo presente em unidades individuais de um lote, afim de averiguar se esta quantidade de ativo é uniforme entre as unidades testadas (BRASIL, 2010).

O teste de dissolução é destinado a demonstrar se o produto atende às exigências regulares na monografia do medicamento na forma de comprimidos, cápsulas e em outros casos em que seja requerido. Este possibilita na determinação da quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica (BRASIL, 2010).

REFERÊNCIAS

- ABDELLAH, A.; NOORDIN, M. I.; ISMAIL, W. A. W. **Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients.** Saudi Pharmaceutical Journal, v.23, n.1, p.9-13, 2015.
- AIACHE, J. M.; AIACHE, S.; RENOUX, R. **Iniciação ao conhecimento do medicamento.** 2. ed. São Paulo: Andrei, 1998.
- ALEXANDER, G. C.; SEHGAL, N. L.; MOLONEY, R. M.; STAFFORD, R. S. **National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007.** Arch Intern Med, v.168, p. 2088-2094, 2008.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6.ed. São Paulo: Premier, 2010.
- ALMEIDA, M. F.; BARATA, R. B.; MONTEIRO, C. V.; SILVA, Z. P. **Prevalência de doenças crônicas auto-referidas e utilização de serviços de saúde, PNAD/1998, Brasil.** Rev. CS Col., v.7, n.4, p.743-756, 2002.
- ALWAN, A.; MACLEAN, D. R.; RILEY, L. M.; D' ESPAIGNET, E. T.; MATHERS, C. D.; STEVENS, G. A. **Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries.,** 2010.
- ARORA, P.; TANDON, P. N. **Mathematical models for drug delivery to cronic patients.** Appl. Math. Model, v.33, p.692-705, 2009.
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BASAK, S. C.; KUMAR, S. K.; RAMALINGAM, M. **Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl.** Braz. J. Pharm. Sci., v.44, n.3, 2008.
- BASSYOUNI, F.; ELHALWANY, N.; REHIM, M. A.; NEYFEH, M. **Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system.** Research on Chemical Intermediates, v.41, p.2165–2200, 2013.
- BATISTA, M. C. R. et al. **Avaliação dos resultados da atenção multiprofissional sobre o controle glicêmico, perfil lipídico e estado nutricional de diabéticos atendidos em nível primário.** Rev. Nutr., v.18, n.2, Campinas, 2005.
- BLOOM, D. E.; CAFIERO, E. T.; JANÉ-LLOPIS, E.; ABRAHAMS-GESSEL, S.; BLOM, L. R.; FATHIMA, S. **The global economic burden of non-communicable diseases: report by the World Economic Forum and the Harvard School of Public Health.** Geneva: World Economic Forum, 2011.
- BOING, A. C.; BOING, A. F. **Hipertensão arterial sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramentos e informações em saúde.** Rev. Bras. Hipertens, v.14, n.2, p.84-88, 2007.

BONITA, R.; MAGNUSSO, R.; BOVET, P.; ZHAO, D.; MATA, D. C.; MCKEE, M. **Contrie action country actions to meet UN commitments on non-communicable diseases: a stepwise approach.**, v.381, n.9866, p.575-584, 2013.

BORELLI, F. A.; SOUZA, M. G.; PASSARELLI, O.; PIMENTA, E.; GONZAGA, C.; COREDEIRO, A. **Hipertensão arterial no idoso: importância em se tratar.** Rev. Bras. Hipertens., v.15, n.4, p.236-239, 2008.

BOUCHOUCHA, A. M.; UZZAN, B. B.; COHENC, R. **Metformin and digestive disorders.** Diabetes Metab. Rev., v.37, p.90–96, 2011.

BRASIL. Associação de Normas Técnicas- **ABNT- NBR ISO 9000.** Normas de gestão de Qualidade e Garantia da Qualidade: diretrizes gerais para a aplicação das normas ISO 9001, 9002 e 9003, 2000.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 5.ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. v.1. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 5.ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. v.2. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.**

BRASIL. Ministério de Planejamento, Orçamento e Gestão. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE.** Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Fio Cruz, 2014.

CAVAGIONI, L. C.; et al. **Agravos a saúde, hipertensão arterial e predisposição ao estresse em motoristas de caminhão.** Revista da Escola de Enfermagem da USP, v.43, n.2, p.1267-71, 2009.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia estrutural e funcional.** 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CUNLIFFE, D.; KIRBY, A.; ALEXANDER, C. **Molecular imprinted drug delivery systems.** Adv. Drug Delivery Rev., v.57, p.1836-1853, 2005.

FERRARINI, M. **Controle Físico Químico de Qualidade de Medicamentos.** Apostila, v.3, 2009.

FERREIRA, G. G. **Controle de qualidade de medicamentos.** Minas Gerais: FEME. Ipatinga, MG: Fundação Presidente Antônio Carlos. Ipatinga, v.7, n.2, p.1-26, 2011.

GENNARO, A. R. **Remington: a ciência prática da farmácia.** 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GIL, E. C.; COLARTE, A. I.; BATAILLE, B.; PEDRAZ, J. E.; RODRIGUEZ, F.; HEINAMAKI, J. **Development and optimization of a novel sustained – release dextran tablet formulation for propranolol hydrochloride**. Int. J. Pharm., v.317, p.32-39, 2006.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

GRAHAM, G. G.; PUNT, J.; ARORA, M.; DAY, R. O.; DOOGUE, M. P.; DUONG, J. K.; FURLONG, T. J.; GREENFIELD, J. R.; GREENUP, L. C.; KIRKPATRICK, C. M.; RAY, J. E.; TIMMINS, P.; WILLIAMS, K. M. **Clinical Pharmacokinetics of metformin**. Clinical pharmacokinet, v.50, n.2, p.81 – 98, 2011.

GRUND, J.; KOERBER, M.; WALTHER, M.; BODMEIER, R. **The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablet**. Int. J. Pharm, v.469, p.94-101, 2014.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HERDER, J.; ADOLFSSON, A.; LARSSON, A. **Initial studies of water granulation of light grades of hypromellose (HPMC)**. Int. J. Pharm., v.313, p.57-65, 2006.

HUANG, J., WIGENT, R. J., SCHWARTZ, J. B. **Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition**. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.32, p.1185-1197, 2006.

KAR, M.; CHOUDHURY, P. K. **Formulation and evaluation of ethyl cellulose microspheres prepared by the multiple emulsion technique**. Die Pharmazie, v.62, n.2, p.122-125, 2007.

KEARNEY, P. M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; WHELTON, O. K.; He, J. **Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review**. J Hypertens., v.22, n.1, p.11-19, 2004.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KUBBINGAA, M.; MOGHANI, L.; LANGGUTH, P. **Novel insights into excipient effects on the biopharmaceutics of APIs from different BCS classes: Lactose in solid oral dosage forms**. European Journal of Pharmaceutical Sciences, Bilthoven, v.61, p.27-31, 2014.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, 2001.

LARINI, L. **Fármacos e medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

LIU, X.; CHEN, X.; YUE, Y.; ZHANG, J.; SONG, Y. **Study of interaction between drug enantiomers and human serum albumin by flow injection- capillary electrophoresis frontal analysis.** Electrophoresis, v.29, n.13, p.2876-2883, 2008.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. **Formas Farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.41, n.2, p.143-154, 2005.

LYONS, J. G.; HALLINAN, M.; KENNEDY, J. E.; DEVINE, D. M.; GEEVER, L. M.; BLACKIE, P.; HIGGINBOTHAM, C. L. **Preparation of monolithic matrices for oral drug delivery using a supercritical fluid assisted hot melt extrusion process.** Int. J. Pharm., v.329, p.62–71, 2007.

MADERUELO, C.; ZARZUELO, A.; LANA, J. M. **Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices.** J. Control. Release., v.154, p.2–19, 2011.

MARTELLI, A. **Potencial da prática de exercícios físicos regulares como método não farmacológico no controle da Hipertensão Arterial Sistêmica.** Revista Desenvolvimento Pessoal, v.3, n.2, 2013.

MEHTA, K. A.; KISLALIOGLU, M. S.; PHUAPRADIT, W.; MALICK, A. W.; SHAH, N. H. **Multi-unit controlled release systems of nifedipine and nifedipine: pluronic F-68 solid dispersions: characterization of release mechanisms.** Drug Development and Industrial Pharmacy, v.28, p.275-285, 2002.

MERCK. **Index: na encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.** 14.ed. Whitehouse Station: Merck, 2006.

MIRANDA, R. D.; PERROTTI, T. C.; BELLINAZZI, V. R.; NÓBREGA, T. M.; CENDOROGLO, M. S.; TOMIOLO, N. J. **Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento.** Rev Bras Hipertens., v.9, n.3, p.293-300, 2002.

MIRANDA, A.; MILLAN, M.; CARABALLO, I. **Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery.** Int. J. Pharm., v.311, p.75-81, 2006.

MOISÉS, R. P. **Tecnologia de produção de comprimidos.** Fármacos & Medicamentos. São Paulo, v.7, n.38, p.38-46, 2006.

NATARAJAN, J. V.; NUGRAHA, C.; NG, W. H.; VENKATRAMAN, S. **Sustained-release from nanocarriers: a review.** J. Control. Release, v.193, p.122–138, 2014.

NOKHODCHI, A.; RAJA, S.; PATEL, P.; ASARE-ADDO, K. **The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems.** BioImpacts, v.2, n.4, p.175-187, 2012.

NOLTE, M. S.; KARAN, J. H. E. **Farmacologia básica e clínica.** 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

OJOE, E. **Desenvolvimento e avaliação “in vitro” de comprimidos de liberação controlada de teofilina.** Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

PANIZ, V. M. V.; FASSA, A. G.; FACCHINI, L. A.; PICCINI, R. X.; TOMASI, E.; THUMÉ, E. **Free access to hypertension and diabetes medicines among the elderly: a reality yet to be constructed.** Cad Saúde Pública, v.26, n.6, p.1163-1174, 2010.

PATEL, A.; RAY, S.; THAKUR, R. S. **In vitro evaluation and optimization of controlled release floating drug delivery system of metformin hydrochloride.** DARU, v.14, n.2, p.57-64, 2006.

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.** Infarma, v.16, n.13-14, p.69-73, 2005.

PELLIZZARO, M. C.; PANCHENIAK, E. F. R. **Assistência farmacêutica no tratamento de doenças cardiovasculares e hipertensão.** Infarma, v.15, n.9-10, p.69-71, 2003.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados.** Revista Ciências Farmacêuticas, vol.43, n.4, 2007.

PINTO, T. J. A; KANEKO, T. M.; PINTO, A. F. **Controle biológico de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. Z.; LIU, L.; PORTER, W. R. **Developing solid oral dosage forms.** 1.ed. Burlington: Academic Press, 2009.

RAMOS, A. S.; FLORENCIO, A.; ALDIB, R.; FARIA, L. G. **Cloridrato de Metformina e as diferenças entre referencial, genérico e similar.** Centro Universitário São Camilo, 2014.

RIOS, M. **Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function.** Pharm. Technol., New York, v.29, n.6, p.42-50, 2005.

ROSENDORFF, C.; BLACK, H. R.; CANNON, C. P. **Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention.** Circulation, v.115, p.2761–2788, 2007.

SATYANARAYANA, T.; RAJITHA, V.; KUMAR, S.; RAVINDER, K.; SHAJI, S.; SARANYA, P. **Formulation and evaluation of Metformin HCl extended release tablets.** Der Pharm. Sin., v.3, n.1, p.58-63, 2012.

SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – **SBD. 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes.** São Paulo: AC Farmacêutica, 2013.

SBH. Sociedade Brasileira de Hipertensão. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.** Arq. Bras. Cardiol., v.95, 2010.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; SILVA, G. A.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M. **Chronic noncommunicable diseases in Brazil: burden and current challenges**, v.377, n.9781, p.1949-1961, 2011.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. **Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)**. Adv. Drug Delivery Rev., v.48, p.139-157, 2001.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

TOSCANO, C. M. **As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não – transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial**. Ciência & Saúde Coletiva, v.9, n.4, p.885-895, 2004.

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA. 32ed., NF 27, Rockville: United States Pharmacopoeia Convention Inc., 2009.

VALLE, E. M. M. et al., **Drug delivery technologies: The way forward in the new decade**. Ind. Eng. Chem. Res. v.48, p.2475-2486, 2009.

VENDRUSCOLO, C. W. **Utilização de Xantana e Galactomanana de sementes de *Mimosa scabella* como matriz hidrofílica**. UNIVALI, Itajaí, 2005.

VERAS, R. P. **Estratégias para o enfrentamento das doenças crônicas: um modelo que todos ganham**. Rev. Bras. Geriatr. Geront., v.14, n.4, p.779-786, 2011.

VERMA, R.K., KRISHNA, D.M.; GARG, S. **Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems**. Journal of controlled release, vol.79, p.7-27, 2002.

WEN, H.; PARK, K. **Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice**. Nova Jersey: Wiley, 2010.

WHO. **World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010**. Geneva: World Health Organization, 2011.

WHO. **World Health Organization. Global report on diabetes**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.

WILSON, C. G.; CROWLEY, P. J. **Controlled Release in Oral Drug Delivery**. New York: Springer, 2011.

ZHU, Y. **Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-melt extrusion**. Faculty of the Graduate School of the University of Texas, Austin, 2002.

ZHU, X. J.; YUAN, W.; LI, P.; LIU, X.; HE, J. Q. **Pharmacokinetics of a novel nifedipine and pH-sensitive N-succinyl chitosan/alginate hydrogel bead in rabbits**. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.36, p.1463-1468, 2010.

2 ARTIGO

QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE CLORIDRATO DE METFORMINA 500 MG E DE NIFEDIPINO 20 MG

¹Michelly Monick de Melo¹; Giovane Douglas Zanin²

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

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

RESUMO: Os comprimidos são as formas farmacêuticas mais comercializadas, devido sua facilidade de administração e produção. As formas farmacêuticas sólidas orais são classificadas em liberação imediata e liberação modificada. A primeira são aquelas na qual o fármaco é liberado imediatamente após sua administração, já a liberação modificada é classificada quando se empregam mecanismos que modulam a liberação do fármaco a partir de sua matriz, retardando ou prolongando sua liberação. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina e de nifedipino, através de testes de peso médio, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução, sendo estes estabelecidos pela farmacopeia brasileira e americana. Após os procedimentos, realizou-se análise estatística dos mesmos, através de desvio padrão, coeficiente de variação, fator de diferença e semelhança. De acordo com os resultados obtidos ambas as amostras demonstraram conformidade com as especificações farmacopeicas nos testes de peso médio, uniformidade de doses unitárias e doseamento. Em relação ao teste de perfil de dissolução, em ambos os comprimidos de cloridrato de metformina e nifedipino foi possível notar a liberação gradual de ativo durante o período do teste, porém abaixo das especificações da farmacopeia americana.

UNITERMOS: Análise de qualidade, perfil de dissolução, comprimidos, liberação modificada.

*Correspondências: Michelly Monick de Melo. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG, Avenida das Torres, 500, Cascavel, Paraná. E-mail: melo-michelly@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são usados com intenção preventiva, terapêutica ou diagnóstica. Estes possuem uma ou mais substâncias ativas que necessitam ser administradas ao paciente através da via e forma farmacêutica mais indicada. Por décadas as formas farmacêuticas de administração via oral, são as preferidas devido à facilidade de adesão do paciente ao tratamento. Essa via apresenta vantagens como facilidade de administração, maior segurança, comodidade e economia (WEN & PARK, 2010; WANG, SIAHAAN, SOLTERO, 2005; ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010; AULTON, 2005).

Os comprimidos são as formas farmacêuticas mais comercializadas, devido sua facilidade de administração e produção a qual confere liderança a este no mercado industrial farmacêutico, com cerca de 80% dos medicamentos vendidos. São formas farmacêuticas nas quais contém uma única dose de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtidos pela compressão de volumes uniformes de partículas (LENNERNAS & ABRAHAMSSON, 2005; ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010).

As formas farmacêuticas sólidas orais podem ser classificadas em liberação imediata, ou ainda, de liberação modificada. A primeira são aquelas nas quais liberam o fármaco imediatamente após sua administração, a esse sistema são empregados excipientes que favorecem os processos de liberação e são caracterizados pela formação de picos plasmáticos, fazendo com que o fármaco seja rapidamente absorvido, sem que haja um controle de dissolução. Já as de liberação modificada são classificadas quando se empregam mecanismos que modulam a liberação do fármaco a partir de sua matriz, retardando ou prolongando sua liberação (AULTON, 2005; ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010; PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

As formulações de liberação modificada possuem vantagens como a redução das flutuações da concentração do fármaco, ou seja, há um controle de velocidade de liberação do fármaco, onde os picos e depressões das concentrações sanguíneas ou séricas do fármaco são eliminadas; redução na frequência da dose, porque os produtos com a liberação controlada liberam mais que uma única dose de medicação e conseqüentemente são ingeridos com menos frequência; possui uma maior conveniência e cooperação do paciente; redução dos efeitos colaterais, e redução dos custos de atendimento de saúde, pois embora o custo inicial do sistema de liberação de fármacos com velocidade modificada seja mais elevado quando comparado as formas farmacêuticas convencionais, o custo médio do tratamento em períodos prolongados pode ser bem menor (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2010).

As formas farmacêuticas de liberação modificada, assim como as outras formulações, também apresentam desvantagens. Afim de garantir sua ação terapêutica, utilizam-se doses maiores do fármaco em comparação às que utilizam em medicamentos convencionais. Desse modo, se a forma farmacêutica não apresentar estrutura que libere este fármaco gradativamente, o sistema poderá liberar este de uma única vez, resultando em níveis tóxicos ao indivíduo. Dessa forma, o sistema envolvido no processo de liberação do fármaco deve garantir uma liberação lenta e gradual (WEN & PARK, 2010).

O perfil de dissolução está relacionado a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo e é aplicado para avaliar e comparar a cinética de dissolução de produtos farmacêuticos. A determinação da cinética de dissolução permite melhores conclusões a respeito do processo de dissolução de uma formulação por descrever a velocidade deste processo e os pontos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução. Assim, a avaliação do perfil de dissolução é fundamental para descrever as características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinadas formulações (STORPIRTIS, 1999).

Diante do exposto, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina 500 mg e nifedipino 20 mg comercializados na cidade de Cascavel-PR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para este estudo foram adquiridas duas amostras de comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina 500 mg, medicamento referência Glifage XR® (Merck) e do seu genérico e também duas amostras de comprimidos de liberação prolongada de nifedipino 20 mg, medicamento referência Adalat Oros® (Bayer) e do seu similar comercializados em farmácia de dispensação de Cascavel – PR, estando todos dentro do prazo de validade.

EQUIPAMENTOS E REAGENTES

Para a realização das análises utilizou-se os seguintes equipamentos: balança analítica Gehaka AG 200; dissolutor 299 Nova Ética, espectrofotômetro Gehaka UV 340G, agitador Ika® C-MAG HS 7 e pHmetro Gehaka PG 1800.

Para o preparo do tampão fosfato pH 6,8 utilizou-se os seguintes reagentes: fosfato de potássio tribásico da Êxodo Científica® e fosfato de sódio bibásico anidro da Neon®, para a preparação do fluido gástrico simulado sem pepsina utilizou-se cloreto de sódio da Synth® e ácido clorídrico da Química Moderna®, sendo o último juntamente com o hidróxido de sódio da All Chemistry® utilizados para ajuste do pH dos meios preparados para a dissolução do cloridrato de metformina e do nifedipino, respectivamente, já o álcool metílico da Êxodo Científica® foi utilizado como solvente para o doseamento do nifedipino.

Utilizou-se como substância química de referência o cloridrato de metformina, fabricado por Abhilash Chemicals com teor declarado de 100,3% (lote de fabricação: MET/01/14030326) e nifedipina micronizada, fabricado por Pharma Nostra® com teor declarado de 101,51% (lote de fabricação: 1310174). As análises foram realizadas nos laboratórios de tecnologia farmacêutica e de química do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

ANÁLISES DE QUALIDADE

Para avaliação da qualidade dos comprimidos, realizou-se as análises em triplicada, empregando-se as metodologias especificadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), para determinação de peso médio, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução do cloridrato de metformina, já para o perfil de dissolução do nifedipino utilizou-se a metodologia aplicada pela USP 41(2018).

Para a análise de uniformidade de doses unitárias de ambos os comprimidos, empregou-se o método de variação de peso e calculando o valor de aceitação pela seguinte equação: $VA = [M - X] + ks$

Onde:

X = média dos conteúdos individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada;

k = constante de aceitabilidade;

s = desvio padrão da amostra.

Doseamento e Perfil de Dissolução do Cloridrato de Metformina

Para o doseamento inicialmente, confeccionou-se uma curva padrão de cloridrato de metformina em água purificada a partir de uma solução mãe há 0,1%, nas seguintes

concentrações 0,0015625%; 0,00125%; 0,001%; 0,0005%; 0,00025%. As leituras foram realizadas a comprimento de onda de 232 nm com resultado de $R^2 = 0,9952$.

Para a realização do perfil de dissolução, preparou-se uma curva de calibração nas mesmas concentrações em que a do doseamento, utilizando tampão fosfato pH 6,8 como solvente. O teste foi realizado com auxílio de cestos a 100 rpm e retirando-se alíquotas nos tempos de 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12 horas com leituras a 233 nm.

Doseamento e Perfil de Dissolução do Nifedipino

Para o doseamento confeccionou-se uma curva padrão de nifedipino em metanol a partir de uma solução mãe há 0,2%, nas seguintes concentrações 0,01%; 0,008%; 0,005%; 0,002%; 0,001%. O procedimento procedeu-se ao abrigo de luz direta, com leituras realizadas em comprimento de onda de 350 nm e resultando um $R^2 = 0,9999$.

Em relação ao perfil de dissolução, preparou-se uma solução padrão na concentração de 0,005% a qual foi utilizada para calcular a liberação das amostras. O teste foi realizado com auxílio de cestos a 50 rpm retirando-se alíquotas nos tempos de 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 24 horas, e as leituras realizadas a 340 nm.

Após realização dos demais procedimentos, os resultados foram submetidos à análise estatística através do programa Microsoft Office Excel 2016, nos parâmetros de média, desvio padrão, coeficiente de variação, fator de diferença (f1) e fator de semelhança (f2), comparando-os com os critérios estabelecidos pela literatura vigente.

Para a análise comparativa do perfil de dissolução os resultados foram avaliados pelo método de modelo independente simples, calculando-se o f1 e f2, entre as curvas dos perfis através das equações:

Equação f1:

$$F_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |Rf - Tt|}{\sum_{i=1}^n Rf} \right\} * 100$$

Equação f2

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Onde:

n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo;

Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com uma das formulações; e

Tt = valor de porcentagem dissolvida do medicamento da outra formulação no tempo t (BRASIL, 2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

PESO MÉDIO

Na tabela I são apresentados os resultados referentes ao peso médio.

Tabela I. Resultados obtidos na determinação do peso médio dos comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina 500 mg e nifedipino 20 mg.

Amostras	Cloridrato de Metformina		Nifedipino	
	Referência	Genérico	Referência	Similar
Média (mg)	1027,98	919,95	232,59	172,29
Desvio Padrão (mg)	7,49	6,35	4,61	4,94
Coefficiente de Variação (%)	0,72	0,69	1,98	2,87

Conforme apresentado na tabela acima, pode-se observar que ambas as amostras de cloridrato de metformina e de nifedipino estão em conformidade com as especificações.

De acordo com a farmacopeia brasileira (2010), para comprimidos com peso médio acima de 250 mg, é aceitável um limite de variação de $\pm 5\%$, já para comprimidos de até 80 mg tem-se estabelecido critérios de aceitação, o qual permite uma variação de $\pm 10\%$, sendo permitido somente duas unidades estarem fora desse limite.

Os testes físicos como o peso médio, são os primeiros dados que podem ser obtidos para comprimidos, de forma simples e rápida. Estes ensaios são decisivos até para a reprovação de um produto, tornando seus valores de magnitude para uma avaliação de controle de qualidade (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2013).

DOSEAMENTO

Na tabela II são apresentados os resultados referentes ao teor expressos em porcentagem.

Tabela II: Resultados obtidos do teor dos comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina 500 mg e nifedipino 20 mg.

Amostras	Cloridrato de Metformina		Nifedipino	
	Referência	Genérico	Referência	Similar
Teor (%)	98,82	96,74	-	99,08
Desvio Padrão (%)	1,50	0,94	-	0,47
Coeficiente de Variação (%)	1,52	0,97	-	0,47

Os comprimidos de cloridrato de metformina, tanto os de referência e genérico, encontram-se em acordo com a especificação, por apresentarem teores dentro dos limites preconizados sendo estes de 98,82% e 96,74%, respectivamente. Visto que a farmacopeia brasileira (2010) preconiza no mínimo 95% e no máximo 105% da quantidade de fármaco declarada no rótulo do produto.

Em relação ao teor de nifedipino presente nos comprimidos, verificou-se o teor de 99,08% do fármaco declarado na amostra similar, estando este em acordo com a especificação. No entanto não foi possível constatar o teor de ativo nos comprimidos referência, acredita-se que não houve sucesso na realização da análise, devido ao sistema em que o fármaco é liberado, sendo este não solúvel.

Segundo a monografia do nifedipino presente na farmacopeia brasileira (2010), os comprimidos devem conter no mínimo 90% e no máximo 110% da concentração do fármaco declarado pelo seu fabricante.

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 a dose for baixa (ALVES et al, 2012).

Em estudo realizado por Skripnik (2015), a qual também analisou o teor do medicamento Glifage XR[®], verificou-se que os comprimidos analisados estavam em acordo com a especificação, por apresentarem teor de 98,81%.

Nicoletti & Frasson (2006) também realizaram uma avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de nifedipino de liberação controlada e encontraram o teor entre 106,57% e 91,82%, para as duas amostras analisadas.

UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Na tabela III são apresentados resultados das médias dos teores e dos valores de aceitação de ambos os comprimidos de liberação prolongada.

Tabela III: Resultados obtidos das médias dos teores e dos valores de aceitação para comprimidos de cloridrato de metformina e nifedipino.

Comprimidos	Cloridrato de Metformina		Nifedipino	
	Referência	Genérico	Referência	Similar
1	98,32	95,80	-	93,76
2	98,42	97,56	-	101,08
3	98,59	96,31	-	99,29
4	97,42	95,84	-	100,39
5	98,32	96,44	-	99,35
6	99,12	96,57	-	99,41
7	97,62	96,34	-	98,72
8	97,28	96,48	-	96,41
9	98,18	97,35	-	93,93
10	98,24	97,22	-	99,81
Média (%)	98,15	96,59	-	98,21
DP (%)	0,53	0,60	-	2,58
CV (%)	0,54	0,62	-	0,02
VA	1,62	3,34	-	6,47

DP*: Desvio Padrão; CV*: Coeficiente de variação; VA*: Valor de aceitação.

De acordo com a farmacopeia brasileira 5ª edição (2010) o valor máximo admitido para o valor de aceitação (VA) é de 15,00. Assim, observa-se que as amostras estão dentro do especificado.

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e averiguar se esta quantidade é uniforme nas unidades que foram testadas (MOISÉS, 2006).

Segundo Linsbinski e colaboradores (2008) a administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada na fórmula pode representar um sério risco de intoxicação para o paciente.

Segundo Moisés (2006), visto que uma vez que a dose não correta está diretamente relacionada a crescente dos efeitos indesejáveis, da ineficácia terapêutica e da toxicidade, garantir a dose unitária dos fármacos por meio de análises de teor e de uniformidade de conteúdo é de suma importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos.

Em estudo realizado por Vendruscolo (2005), no desenvolvimento de matrizes hidrofílicas a partir de goma xantana e galactomanana para liberação modificada de teofilina, este obteve como resultado em seu estudo uma variação de conteúdo na faixa de 90,4% a 100,5%, sendo assim suas formulações estavam de acordo com a especificação, não ultrapassando a faixa indicada a qual seria de 85% a 115% com desvio padrão relativo $\leq 6,0\%$.

PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO CLORIDRATO DE METFORMINA

Os valores encontrados para o perfil de dissolução dos comprimidos de liberação prolongada estão dispostos na tabela abaixo.

Tabela IV: Média dos teores dos comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina expressas em porcentagem (%).

Tempo (horas)	Referência		Genérico	
	Teor (%)	CV (%)	Teor (%)	CV (%)
0,5	5,08	8,63	8,44	5,91
1	11,09	2,05	21,40	3,58
2	28,76	3,26	33,29	4,35
3	34,95	1,45	38,28	2,45
4	48,25	4,91	49,44	3,46
5	55,21	2,45	59,31	3,23
6	60,40	8,30	62,18	3,24
7	65,28	1,03	64,88	2,25
8	69,51	4,13	70,50	4,13
9	75,34	2,24	77,41	2,22
10	76,78	2,20	83,19	1,92
11	78,94	2,14	86,91	1,08
12	80,62	2,10	92,87	2,60

*CV: Coeficiente de Variação.

De acordo com a USP 34 (2011) comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg de ação prolongada devem liberar acima de 85% na décima hora. Neste estudo, nenhuma das amostras alcançou esta especificação.

Ao constatar o impacto de diferentes aparatos e valores de pH do meio de dissolução, Skripnik (2015) submeteu comprimidos comerciais de Glifage XR® a diferentes ensaios de dissolução. Verificou-se que as amostras sofrem a intervenção da hidrodinâmica proporcionada pelos diversos aparatos de dissolução. Em seu ensaio utilizando o aparato 3 (cilindros recíprocos) e tampão fosfato pH 6,8, o resultado obtido foi de 82,09%, estando também em desacordo com o preconizado.

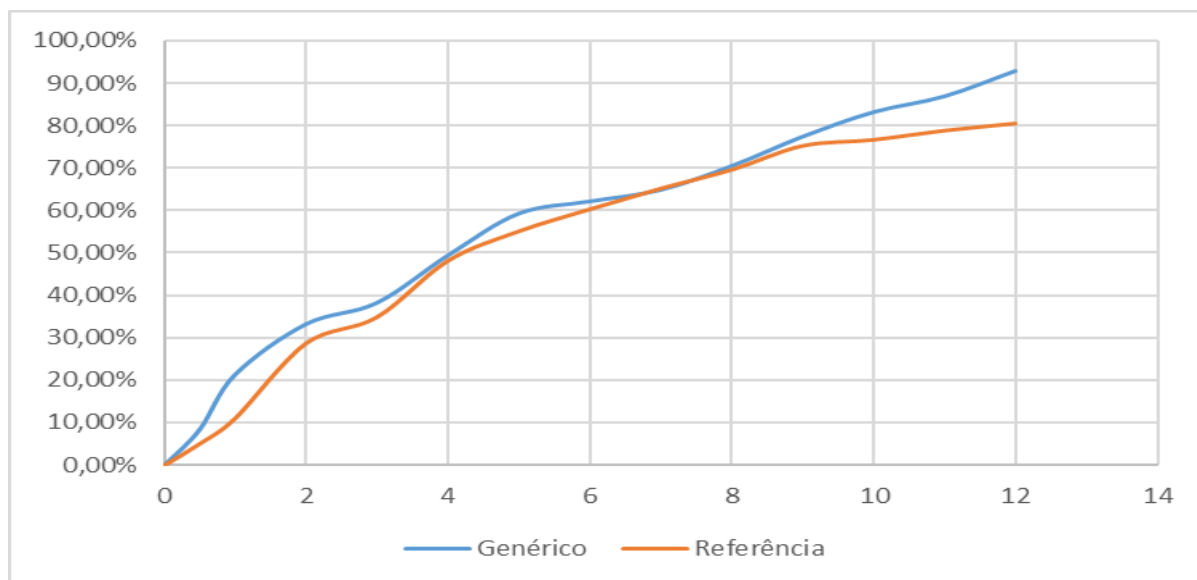
Em estudo realizado por Desai et al., (2014), ao analisar comprimidos de cloridrato de metformina, apesar destes não serem dependentes de pH para solubilizarem, apresentaram uma atividade de dissolução mais lenta em valores de pHs mais ácidos (1,2 e 4,5) quando estes foram comparados ao perfil de dissolução obtidos em pH 6,8.

As propriedades de dissolução adequada são consideradas de suma importância para garantir o efeito terapêutico desejado, visto que a absorção do fármaco depende da quantidade solubilizada. Se a velocidade de dissolução for abaixo à de absorção, a liberação passará a ser um fator limitante da absorção e está modificará cineticamente a biodisponibilidade do fármaco. Contudo, faz-se com que a realização de estudos de dissolução *in vitro* seja uma ferramenta adequada para a verificação do desempenho no que se refere na liberação a partir de sua forma farmacêutica e garantir a qualidade biofarmacêutica do medicamento (NAINAR et al., 2012).

A classificação das formas farmacêuticas sólidas orais pode ser feita utilizando diferentes critérios, como o método de fabricação, o tipo de forma farmacêutica preparada, a ação terapêutica, o modo de liberação dos constituintes, entre outros fatores. As formas farmacêuticas de liberação prolongada são definidas pela taxa de liberação da substância ativa ser reduzida após a sua administração, de modo a manter a atividade terapêutica, a reduzir efeitos tóxicos, ou para atingir qualquer outro fim terapêutico (MANADAS, PINA, VEIGA, 2002).

Deste modo, verifica-se que os perfis obtidos são característicos de liberação prolongada, pois são capazes de liberar gradualmente o fármaco ao longo do tempo, conforme demonstrado no gráfico abaixo.

Gráfico I: Perfil de liberação de comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina.



A comparação do perfil de dissolução foi realizada com o auxílio dos parâmetros de fator de diferença (f_1) e fator de semelhança (f_2) apresentados na tabela V.

Tabela V. Valores calculados do fator de diferença e fator de semelhança para os perfis de dissolução dos comprimidos.

Avaliações	Referência – Genérico	Especificação
Fator de diferença (f_1)	8,50	<15
Fator de semelhança (f_2)	61,67	>50

De acordo com o fator de diferença e fator de semelhança, verificou-se que as duas formulações testadas obtiveram perfis de dissolução semelhantes. Uma vez que os valores de f_1 ficaram abaixo de 15 e de f_2 maiores que 50.

Em trabalho realizado por Skripnik (2015) ao avaliar a influência da hidrodinâmica inerente ao aparato de dissolução foram comparados os perfis de dissolução obtidos nos aparatos 2 e 3, onde o valor de f_2 obtido foi de 47,3 mostrando que os perfis eram distintos entre si.

PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO NIFEDIPINO

Na tabela abaixo encontra-se os valores obtidos com o perfil de dissolução dos comprimidos de nifedipino.

Tabela VI: Média dos teores dos comprimidos de liberação prolongada de nifedipino expressas em porcentagem (%).

Tempo (horas)	Referência		Similar	
	Teor (%)	CV (%)	Teor (%)	CV (%)
0,5	2,03	5,30	8,68	6,95
1	3,44	6,14	11,71	5,88
2	4,75	8,31	14,24	3,69
3	7,23	5,65	18,03	2,91
4	9,44	7,94	22,05	7,81
5	13,43	2,73	27,33	3,85
6	18,14	8,83	32,15	3,27
7	20,21	6,48	36,29	0,54
8	23,31	2,20	40,77	1,29
9	27,56	3,36	43,30	0,91
10	30,20	2,57	47,66	2,08
11	35,26	3,66	50,30	2,37
12	38,22	2,64	53,40	2,95
24	56,85	1,33	60,29	2,85

*CV: Coeficiente de Variação

Segundo a USP 32 (2009) os comprimidos de liberação prolongada de nifedipino devem liberar entre 5% a 17% de fármaco na quarta hora; de 43 a 80% na décima segunda hora e não menos que 80% na vigésima quarta hora de análise.

De acordo com os resultados apresentados na tabela acima, verifica-se que as amostras não estão em conformidade com a especificação, visto que no tempo de 24 horas não liberaram mais de 80% segundo o preconizado.

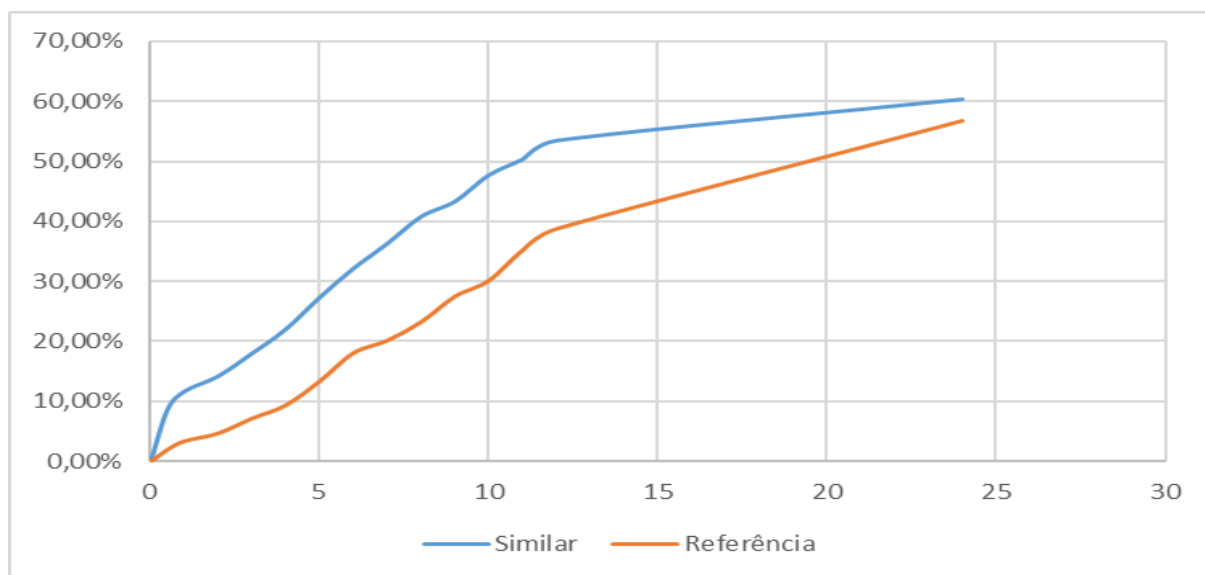
Em trabalho realizado por Souza (2013) o qual desenvolveu microgrânulos de nifedipino, este realizou incorporação de polímeros como polietilenoglicol (PEG 4000); methocel E5; polivinil pirrolidona (PVP-K30) e croscarmelose sódica em sua formulação, em

que obteve resultado de pellet com matriz de liberação prolongada e perfil de liberação dentro do estabelecido pela farmacopeia americana.

Já o trabalho realizado por Nicoletti & Frasson (2006), também com comprimidos de nifedipino, obtiveram resultados semelhantes ao presente trabalho: 60,94% e 45,85% no tempo de 24 horas, respectivamente para comprimidos referência e similar. Justificaram este resultado devido a uma adaptação da técnica empregada pela farmacopeia americana.

Apesar de que as amostras não obtiveram resultados em relação a liberação do fármaco conforme o preconizado, nota-se no gráfico abaixo que há um crescente aumento na concentração do fármaco em função do tempo.

Gráfico II: Perfil de liberação de comprimidos de liberação prolongada de nifedipino.



Na tabela abaixo, pode-se observar os resultados obtidos para comparação do perfil de dissolução realizada com o auxílio dos parâmetros de fator de diferença (f1) e fator de semelhança (f2).

Tabela VII. Valores calculados do fator de diferença e fator de semelhança para os perfis de dissolução dos comprimidos.

Avaliações	Referência – Similar	Especificação
Fator de diferença (f1)	60,71	<15
Fator de semelhança (f2)	43,85	>50

A semelhança ou equivalência de dois perfis é observada quando os valores de f1 se apresentarem menores que 15 e os valores de f2 se apresentarem entre 50 e 100 (BRASIL, 2010).

De acordo com os resultados obtidos, os perfis de liberação não se apresentam semelhantes entre si, demonstrando disparidade em relação a diferença entre suas liberações.

A avaliação de perfis de dissolução é utilizada para selecionar formulações durante processo de desenvolvimento farmacotécnico, melhorar formulações, avaliar a estabilidade, avaliar efeito de determinadas alterações realizadas em produtos já em comercialização, como ferramenta no controle de qualidade, bem como, estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto de referência (STULZER & SILVA, 2007).

Em trabalho realizado por Nicoletti & Frasson (2006), os resultados obtidos pelos mesmos em comparação entre os perfis de liberação de comprimidos de liberação controlada de nifedipino, obtiveram resultados de f1 e f2 de 38,90 e 17,80, respectivamente, demonstrando que não se tratavam de formas farmacêuticas intercambiáveis.

CONCLUSÃO

No que diz respeito aos parâmetros de controle de qualidade, os resultados apresentados para o teste de determinação de peso médio, doseamento e uniformidade de doses unitárias apresentaram-se em conformidade com as especificações farmacopeicas.

Em relação ao teste de perfil de dissolução, em ambos os comprimidos de cloridrato de metformina e nifedipino foi possível notar a liberação gradual de ativo durante o período do teste, porém abaixo das especificações da farmacopeia americana.

ABSTRACT: Tablets are the most commercially available dosage forms because of their ease of administration and production. Oral solid dosage forms are classified as immediate release and modified release. The first are those in which the drug is released immediately after its administration, and the modified release is classified when employing mechanisms that modulate the release of the drug from its matrix, delaying or prolonging its release. The aim of the present study was to evaluate the quality of prolonged release tablets of metformin and nifedipine hydrochloride, through tests of mean weight, dosage, unit dose uniformity and dissolution profile, these being established by the Brazilian and American pharmacopoeia. After the procedures, statistical analysis was performed through standard deviation, coefficient of variation, factor of difference and similarity. According to the results obtained both samples demonstrated compliance with the pharmacopoeial specifications in the tests of

average weight, unit dose uniformity and assay. Regarding the dissolution profile test, in both metformin and nifedipine hydrochloride tablets it was possible to note the gradual release of active during the test period, but below the specifications of the American pharmacopoeia.

UNITERMS: Quality analysis, dissolution profile, tablets, modified release.

REFERÊNCIAS

- 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.** Revista Brasileira de Farmácia. 93(4): 487-492, 2012.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 6.ed. São Paulo: Premier, 2010.
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 5.ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. v.1. Brasília: Anvisa, 2010.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 5.ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. v.2. Brasília: Anvisa, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo.** Diário Oficial da União, nº 154, 12 de agosto de 2010. Seção 1. p. 36.
- DESAI, D.; WONG, B.; HUANG, Y.; YE, Q.; TANG, D.; GUO, H.; HUANG, M.; TIMMINS, P. **Surfactant-mediated dissolution of metformin hydrochloride tablets: wetting effects versus ion pairs diffusivity.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 103, n. 3, p. 920 - 926, 2014.
- LENNERNAS, H.; ABRAHAMSSON, P. **The use of biopharmaceutic classification of drugs indrug discovery and development: current status and future extensions.** Journal of Pharmacy and Pharmacology, v.57, p.273–285, 2005.
- LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P. **Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril.** Revista Brasileira de Farmácia, 2008.
- MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. **A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 38, n. 4, out./dez., 2002.
- MOISÉS, R. P. **Tecnologia de produção de comprimidos.** Fármacos & Medicamentos. São Paulo, v.7, n.38, p.38-46, 2006.
- NAINAR, S.; RAJIAH, K.; ANGAMUTHU, S.; PRABAKARAN, D.; KASIBHATTA, R. **Biopharmaceutical classification system in in-vitro/in-vivo correlation: concept and development strategies in drug delivery.** Tropical Journal of Pharmaceutical Research, v.11, n.2, p.319-329, 2012.

NICOLETTI, C.D; FRASSON, A.P. **Formas de liberação controlada: revisão bibliográfica e avaliação comparativa da qualidade de comprimidos retard de nifedipina 20mg de referência e similar.** Revista Contexto & Saúde, Ijuí v. 5 n. 10, Jan./Jun. 2006.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados.** Revista Ciências Farmacêuticas, vol.43, n.4, 2007.

SKRIPNIK, K.K.S. **Investigação e comparação de perfis de dissolução de comprimidos de liberação modificada contendo fármacos com diferentes classificações biofarmacêutica utilizando diferentes aparatos de dissolução.** [Dissertação]. UFSC. Universidade Federal de Santa Catarina, 2015.

SOUZA, L.F.G. **Desenvolvimento e recobrimento polimérico de microgrânulos contendo nifedipino visando a um perfil de liberação controlada.** [Tese]. UNICAMP. Universidade Estadual de Campinas, 2013.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; DIMAS, M. **Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.

STULZER, H.K; SILVA, M.A. **Desenvolvimento e avaliação de comprimidos de captopril de liberação prolongada.** Latin American Journal of Pharmacy, v. 26, n. 5, p. 259, 2007.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 32 ed, NF 27, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2009.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 34ed, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2011.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 41ed, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2018.

VENDRUSCOLO, C. W. **Utilização de Xantana e Galactomanana de sementes de *Mimosa scabellia* como matriz hidrofílica.** UNIVALI, Itajaí, 2005.

WANG, B.; SIAHAAN, T.; SOLTERO, R. **Drug delivery: principles and applications.** Canada: Wiley-Interscience, 2005.

WEN, H.; PARK, K. **Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice.** Nova Jersey: Wiley, 2010.

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 resubmetidos 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