



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

CENTRO UNIVERSITÁRIO FAG

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE CÁPSULAS DE FLUOXETINA
DISPENSADAS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR**

CASCAVEL

2018

JENNIFER NURNBERG CECCATTO

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE CÁPSULAS DE FLUOXETINA
DISPENSADAS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR**

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial para a conclusão da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, Curso de Farmácia, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, FAG. Prof. Orientador: Giovane Zanin.

CASCAVEL

2018

JENNIFER NURNBERG CECCATTO

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE CÁPSULAS DE FLUOXETINA
DISPENSADAS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR**

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

BANCA EXAMINADORA

Giovane Douglas Zanin
Professor Orientador

Patrícia Stadler Rosa Lucca
Professor Avaliador

João Rutkauskis
2º Professor Avaliador

Cascavel, 19 de Novembro de 2018.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	5
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
1.1 DEPRESSÃO.....	6
1.1.1 FLUOXETINA.....	7
1.2 FARMÁCIA MAGISTRAL.....	8
1.2.1 CÁPSULAS.....	10
1.2.2 EXPICIENTES.....	11
1.3 CONTROLE DE QUALIDADE	12
1.3.1 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE	13
1.3.2 PESO MÉDIO	14
1.3.3 DESINTEGRAÇÃO.....	15
1.3.4 DISSOLUÇÃO.....	16
1.3.5 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	17
1.3.6 DOSEAMENTO POR ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA-VISÍVEL	17
1.3.7 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA.....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
Resumo	26
INTRODUÇÃO.....	26
MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
Materiais	27
Métodos	28
RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	28
Determinação do Peso Médio.....	28
Desintegração	30
Ensaio de Dureza.....	30
Ensaio do Teor.....	31
Uniformidade de Doses Unitárias	32
Perfil de Dissolução.....	34
CONCLUSÃO.....	38
ABSTRACT	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39
NORMAS DA REVISTA CIENTIFICA	41

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Estrutura Química do Cloridrato de Fluoxetina	06
Figura 02 – Desintegrador	15
Figura 03 – Dissolutor	16
Figura 04 – Equipamento de Espectrofotômetro	18
Figura 05 – Gráfico referente ao Perfil de dissolução de cápsulas de Fluoxetina 20 mg em função do tempo	36

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 DEPRESSÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2014, a depressão se constituiu como um dos transtornos mentais de maior prevalência na população mundial, atingindo aproximadamente cerca de 350 milhões de pessoas (Munhoz, Nunes, Wehrmeister, Santos, & Matijasevich, 2016). O transtorno depressivo se caracteriza como uma desordem mental, que compromete o relacionamento do indivíduo com o ambiente em diferentes esferas, como na família, trabalho e comunidade, estabelecendo-se como um grave problema de saúde pública (Martin *et al.*, 2007).

A depressão enquanto manifestação clínica inter-relacionada a fatores psíquicos, orgânicos, hereditários, sociais, entre outros, vem se apresentando com frequência na sociedade pós-moderna, acarretando em um sofrimento que intervém categoricamente na redução da qualidade de vida, na laboriosidade e incapacitação social do indivíduo, abrangendo desde crianças a pessoas idosas, rompendo ideologias de idade, classe econômica, cultura, raça e espaço geográfico (Coutinho *et al.*, 2003).

Apesar da característica típica dos estados depressivos consistirem na projeção dos sentimentos de tristeza, aflição ou vazio, nem todos os pacientes descrevem a sensação subjetiva de tristeza. Muitos mencionam, sobretudo, a perda da capacidade do sentimento de prazer nas atividades em geral, e a redução do interesse pelo ambiente. Geralmente associa-se à sensação de fadiga ou perda de energia, assinalada pela queixa de cansaço exagerado (Parker *et al.*, 1994).

De acordo com Apostolo (2011), existem vários tipos de depressão das quais se destacam o transtorno depressivo maior e o transtorno afetivo bipolar. É uma condição médica comum, crônica e recorrente que frequentemente ocasiona incapacidade funcional e comprometimento da saúde física e mental (Fleck *et al.*, 2003).

Na atualidade, o transtorno é a quarta causa de incapacidade no mundo e, de acordo com estimativas, em 2020 a doença será a segunda maior causa mundial de inabilidade para o trabalho (Murray & Lopez, 1997).

O transtorno bipolar é uma condição crônica caracterizada pela recorrência dos episódios maníacos, depressivos e mistos. Além de ser a 6 principal causa de incapacidade médica entre pacientes entre 15 a 44 anos (Sajatovic, 2005).

A prevalência do transtorno bipolar ao longo da vida é estimado em 1%, embora evidências recentes sugerem que essas taxas podem chegar a 5% quando se considera o espectro bipolar (Hirschfeld e Cols, 2005; Kessler e Cols, 2006).

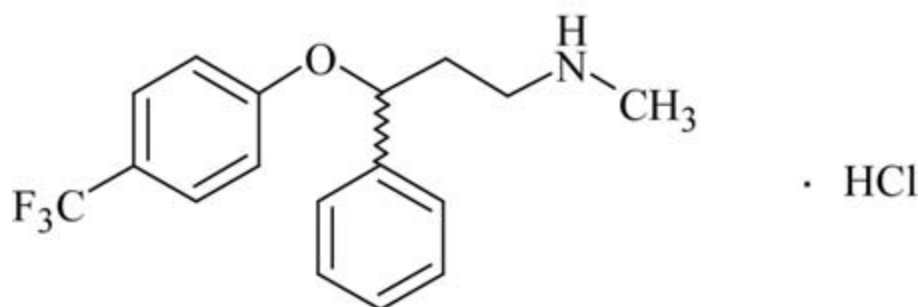
1.1.1 FLUOXETINA

A Fluoxetina é um fármaco antidepressivo da categoria de inibidores da captação de monoaminas, mais especificamente, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Entre os fármacos de sua classificação é o de meia-vida plasmática mais prolongada, de a 24-96 horas. Os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina(SSRI) é atualmente o grupo de antidepressivos mais comumente prescrito (RANG, et al, 2007). São recomendados terapeuticamente em múltiplos distúrbios psiquiátricos, como depressão, incluindo também distúrbios da ansiedade, ataques de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e bulimia (Silva, 2010).

Esta classe de antidepressivos (SSRI) causou uma revolução no tratamento de depressão, em decorrência de sua maior tolerabilidade em relação aos antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino-oxidase (IMAO). A falta de especificidade dos IMAO pela MAO cerebral têm seu uso clínico limitado, em decorrência de numerosos efeitos colaterais e de frequentes interações medicamentosas (Horimoto Et Al, 2005; Silva, 2010).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), 5ª ed., o cloridrato de fluoxetina é um pó cristalino, branco ou quase branco. Rapidamente solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e metanol, praticamente insolúvel em éter etílico. Apresenta faixa de fusão entre 158,4 °C a 158,9 °C e, pH entre 4,5 a 6,5 em solução a 1%.

Figura 1: Estrutura química de Cloridrato de Fluoxetina



Fonte: Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. Vol. 2. Pág. 829

É comumente encontrada em forma de cloridrato, e está disponível no mercado na forma de cápsulas, cápsulas de liberação prolongada, comprimidos, comprimidos revestidos e solução de uso oral (Korolkovas, 2005).

Todo medicamento que contenha como princípio ativo cloridrato de fluoxetina podem ser prescritos na quantidade para a clínica terapêutica apropriada a no máximo 60 (sessenta) dias. Nos rótulos de embalagens desses medicamentos a base de substâncias constantes nas listas "C1" (nomeadas como substâncias sujeitas a controle especial), deverá conter uma faixa horizontal de cor vermelha abrangendo todos os seus lados, onde deverá constar, obrigatoriamente, em destaque e em letras de corpo maior de que o texto, a expressão: "Venda Sob Prescrição Médica"- "Só Pode ser Vendido com Retenção da Receita" (Ministério Da Saúde, 1998).

O tratamento deve ser iniciado em doses baixas de 5 mg a 10 mg de fluoxetina, sendo o aumento da dose lento e progressivo. Após atingir a dose adequada, deve-se aguardar de quatro a seis semanas para avaliar a resposta terapêutica. A retirada deve ser gradual, a cada cinco ou sete dias, principalmente com ISRS de meia-vida curta, como Paroxetina, Sertralina e Fluvoxamina, para que se evite a "síndrome de retirada abrupta", que pode desencadear cefaléia, tontura, náusea, vômito, mialgia, calafrios, parestesias, irritabilidade, ansiedade intensa e problemas de sono (Brasil & Filho, 2000).

1.2 FARMÁCIA MAGISTRAL

A historia da farmácia magistral no Brasil, confunde-se com a história da farmácia, onde o jesuítas tratavam de instruir as primeiras enfermeiras e boticas nos colégios. Nestas boticas, os jesuítas dispensavam drogas e medicamentos oriundos do velho continente, como também preparavam medicamentos com plantas nativas baseados nos conhecimentos dos velhos pajés. Em ate meados dos anos 90, os farmacêuticos e boticários, habilitados ou não, tinham pouca diferença aos olhos da população, como também pelos legisladores (Pires, C.A.; Chicourel, 2008).

Com a instalação de empresas multinacionais no Brasil, a partir da década de 40 do século XX, teve como marco a grande mudança no mercado farmacêutico brasileiro, sendo os medicamentos, que antes eram produzidos artesanalmente, substituídos pelos industrializados. O que consequentemente levou ao crescimento nesta época do setor industrial, deixando o setor magistral praticamente esquecido (Crósta, 2000).

Com o declínio permanente do setor de manipulação, os laboratórios presentes nas farmácias das grandes cidades, tornaram-se cada vez mais escassos. Apenas no interior do país ainda havia farmácias predominantemente de manipulação. Em compensação as drogarias investiam em campanhas publicitárias, promovendo o medicamento industrializado. A consequente redução do mercado de trabalho para o farmacêutico e a crise nas instituições de ensino de Farmácia, contribuíam com os reflexos do panorama dessa época (Thomaz, 2001).

Esse cenário persistiu até meados da década de 80, quando os profissionais farmacêuticos expuseram a preocupação em resgatar sua importância na sociedade, tendo em vista as necessidades terapêuticas especiais de cada paciente, que em muitos casos, tornam-se impraticáveis com a utilização dos produtos farmacêuticos industrializados. Como consequência, temos o ressurgimento da farmácia, agora denominada mais usualmente como “Farmácia de Manipulação” (Thompson, 2006).

Em 19 de abril de 2000, a ANVISA publica no Diário Oficial da União, a RDC nº 33, regulamenta as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias, cujos objetivos são: fixar os requisitos mínimos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação, preparações magistrais e oficiais, alopáticas e homeopáticas (Ribeiro, 2002).

Em 8 de outubro de 2007, a ANVISA atualiza os requisitos para Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, através da RDC nº67. Esta nova resolução aproximou as farmácias de manipulação da indústria farmacêutica, fixando requisitos mínimos estabelecidos para a execução das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficiais das farmácias, desde suas instalações, aparelhamentos, recursos humanos, aquisição e controle de qualidade de matéria prima, como também estipulam exigências para o armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando a garantia da qualidade, segurança, efetividade e promoção do uso seguro e racional de medicamentos (Brasil, 2007).

E em 21 de novembro de 2008, a ANVISA publica a RDC nº87, que altera alguns itens do Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, como o aviamento de receitas sem a indicação na prescrição sobre a duração do tratamento (Brasil, 2008).

Ainda sobre esta resolução, fica determinado que em relação à manipulação dos medicamentos, os excipientes necessitam ser padronizados pela farmácia de acordo com o

embasamento teórico. No controle de qualidade do estoque mínimo, a avaliação da pureza microbiológica poderá ser realizada através de monitoramento, que consiste na realização mensal de análise de no mínimo uma base ou produto acabado que fora produzido a partir da base galênica (BRASIL, 2008). Estas RDC's juntas representam a legislação em vigor no país.

Um estudo realizado por Szatkowski e Oliveira (2004) com o objetivo de aferir junto à população o crescimento no consumo de medicamentos manipulados, identificando o fator determinante para se optar por este tipo de medicamento. Foram entrevistadas 250 pessoas em três farmácias do município de Toledo-PR. Um comparativo com consumidores do mesmo medicamento em forma manipulada e referencia mostrou que pouco mais de 83% das pessoas afirmaram que ambos fizeram o mesmo efeito. Ainda neste estudo, foi possível verificar que entre os fatores que levavam ao consumo destes medicamentos manipulados, o custo inferior teve um impacto significativo. As autoras colocam a necessidade da obtenção da literatura que comprova o sucesso dos medicamentos manipulados para que o consumidor possa sentir maior segurança e eficácia quanto ao medicamento manipulado (Benetti, 2010).

1.2.1 CÁPSULAS

Cápsulas são formas farmacêuticas sólidas, onde uma ou mais substâncias medicinais ou inertes são condicionadas em um pequeno invólucro, sendo este preparado geralmente a base de gelatina. A gelatina é solúvel em água quente, e no líquido gástrico, onde após a sua dissolução ligeiramente libera o seu conteúdo. A gelatina, sendo uma proteína, é facilmente digerida e absorvida pelo organismo (Ansel *et al* 2000).

As cápsulas podem ser classificadas em moles ou duras. As moles são constituídas por uma única peça, podendo ser diversos formatos, sendo os mais comuns, ovóides ou esférica. As cápsulas moles contêm substâncias de natureza oleosa ou dispersões líquidas. Sua preparação não é viável em farmácias de manipulação, as quais geralmente empregam em suas formulações cápsulas de gelatina duras (Le Hir, 1995; Vila-Jato, 1997).

Nas farmácias de manipulação, a forma farmacêutica sólida mais utilizada são as capsulas duras (Ferreira, 2002). As cápsulas gelatinosas duras consistem de duas partes: a base (ou corpo), que é mais comprida e com menor diâmetro, na qual atua como receptáculo para o medicamento; e a tampa, mais curta e com diâmetro levemente maior. O fechamento da cápsula se dá através do deslizamento da tampa sobre parte do corpo, promovendo um

fechamento hermético. A produção das cápsulas duras é realizada em escala industrial (Allen, 2000).

Um estudo realizado por Hussain, em 1972, demonstrou maior adesão de pacientes psiquiátricos às cápsulas em relação às demais formas farmacêuticas, como comprimidos, por exemplo. Outro fato importante e que aumenta a conveniência na utilização das cápsulas, é a possibilidade de prepara-las em diversas cores, permitindo ao paciente distinguir entre diversas medicações (Mallory, Schaefer, 1977). As cápsulas se tornam também formas farmacêuticas apropriadas para mascar sabores palatáveis de determinados fármacos. Quando os fármacos são encapsulados os sabores desagradáveis não são percebidos devido ao isolamento proporcionado pela parede da cápsula (Orelli, Leuenberger, 2004).

Ainda que cápsulas gelatinosas duras sejam formas farmacêuticas simples, o desenvolvimento das formulações para cápsulas pode apresentar significantes desafios para o formulador (Guo *et al.*, 2002). Um exemplo disso é a seleção dos excipientes necessários para o preenchimento das cápsulas; problemas de incompatibilidade entre os ingredientes e estabilidade; homogeneidade e mistura dos pós; fluidez dos pós e lubrificação. Estas questões são comumente observadas e necessitam ser levadas em consideração durante o desenvolvimento das formulações (Guo *et al.*, 2002).

1.2.2 EXPICIENTES

Grande parte dos fármacos administrados em cápsulas requerem excipientes nas formulações por diversos motivos, dentre eles: para que tenham uma homogeneidade durante o processo de enchimento das cápsulas, melhora na administração, adequação da atividade de liberação do fármaco, facilitar o processo de produção, aumentar a estabilidade da formulação, identificação e, em algumas vezes, por razões estéticas. Apesar de tradicionalmente, os excipientes sejam vistos como substâncias inertes, atualmente estudos apontam que estes têm capacidade de interagir com o fármaco, promovendo alterações químicas e físicas, havendo, portanto, a necessidade de se realizar estudos de pré-formulação, para que os excipientes não alterem de forma contraproducente a ação do fármaco (Jackson; Young; Pant, 2000; Allen, 2003).

Farmacologicamente os excipientes são insumos inertes, cujas funções são de suporte, veículo e de adjuvante nas formulações. Desempenham papéis importantes para garantir diversos itens, dentre eles: precisão e acurácia da dose, estabilidade da preparação, favorecer a adesão do paciente ao medicamento, melhoria das características organolépticas, sendo ainda

importantes no processo de fabricação e no controle da liberação do ingrediente ativo, influenciando na sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, na eficácia e tolerabilidade do medicamento (Ferreira, 2008).

A definição dos excipientes, quando necessários, a serem utilizados na formulação é de fundamental importância para elaboração e obtenção de um produto com resposta terapêutica satisfatória. Pois, a cinética de absorção do princípio ativo depende criticamente dos excipientes utilizados e do modo de preparo (Silva *et al.*, 2012).

Desta forma, os excipientes devem ser compatíveis com o princípio ativo, e entre eles quando mais de um é utilizado, e possuir boas propriedades de fluxo, o que será um fator impactante durante a distribuição da mistura entre as cápsulas, tendo relevância na consecução de um empacotamento reprodutível, com uniformidade de conteúdo entre as cápsulas (Pissato *et al.*, 2006).

1.3 CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade é uma ferramenta primordial para que um medicamento apresente características farmacopêicas, desde a sua produção até a sua comercialização, e visa também garantir a utilização com eficácia e segurança (Gomes *et al.*, 2005).

As Boas Práticas de Fabricação e Controle é o item da Garantia da Qualidade que certifica que os produtos são elaborados e controlados com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. A realização das Boas Práticas de Fabricação e Controle esta relacionado, inicialmente, a redução dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos são estabelecidos basicamente por: contaminação-cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produto (Brasil, 2003b).

Já o Controle de Qualidade é a parte das BPFC referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que certificam que os ensaios necessários e relevantes sejam executados, como também que os materiais não são liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a sua qualidade seja julgada satisfatória. O controle de qualidade não se limita as operações laboratoriais, esta envolvido também em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto (Brasil, 2003b).

A necessidade de se demonstrar a qualidade das análises químicas vem sendo cada vez mais discutida e exigida, pois, dados analíticos não confiáveis podem conduzir a decisões desastrosas e gerar prejuízos financeiros posteriores irreversíveis (Ribani et al., 2004).

A validação de métodos é um aspecto fundamental da garantia da qualidade analítica. Os métodos de ensaios utilizados para avaliar a conformidade de produtos farmacêuticos, com especificações estabelecidas, devem alcançar padrões adequados de: exatidão, precisão e confiabilidade (Silva et al., 2006; Alencar et al., 2004).

O objetivo de se realizar uma validação de métodos é demonstrar que este é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ ou quantitativa de fármacos e outras substâncias (Randau et al., 2005). A validação deve ainda, garantir por meio de estudos experimentais, que o método atenda as exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados (Brasil, 2003a).

No processo de avaliação da qualidade de medicamentos, são avaliados vários parâmetros, tais como: conteúdo do ativo dentro dos limites experimentais; uniformidade do conteúdo de cada dose; ausência de contaminantes; eficácia terapêutica e aspecto até o momento do uso, e liberação do ativo com máxima biodisponibilidade (Gianotto *et al.*, 2008).

Os desvios encontrados nas análises de controle de qualidade de medicamentos estão relacionados principalmente com: o teor de ativo, que em excesso pode levar a óbito e em quantidade insuficiente a ineficácia terapêutica, a qualidade da matéria-prima, que depende do grau de pureza e de suas características físicas e físico-químicas especificadas, a heterogeneidade de conteúdo, levando à acentuada divergência na quantidade de ativo entre as unidades e da biodisponibilidade do ativo, que pode ser aumentada ou diminuída, dependendo de fatores como qualidade da matéria-prima, formulação e processo de fabricação do medicamento (Gianotto *et al.*, 2008).

1.3.1 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE

Marcatto *et al.*, (2006) realizaram estudos com o objetivo de avaliar as características de cápsulas de fluoxetina formuladas em três diferentes farmácias magistrais, comparando-as com o medicamento distribuído pelo SUS (Sistema Único de Saúde - Brasil) e o medicamento de referência. Os parâmetros utilizados para a pesquisa de controle de qualidade foram: variação de peso, doseamento e uniformidade de conteúdo. As amostras analisadas apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos para as análises de variação de peso e teor de

substância ativa. No entanto, em relação à uniformidade de conteúdo, as formulações magistrais apresentaram-se fora dos limites especificados pela farmacopeia.

Os ensaios que garantem a qualidade da forma farmacêutica de cápsulas são: peso médio, desintegração, teor do princípio ativo, uniformidade de conteúdo e dissolução, uma vez que a não conformidade de qualquer um destes parâmetros prejudica a biodisponibilidade dos princípios ativos, podendo resultar na rejeição do lote (Brasil, 2010).

1.3.2 PESO MÉDIO

A Farmacopeia Brasileira (1988), estipula que para a determinação de peso médio das cápsulas, deve ser realizado através de método destrutivo, pela diferença de peso individual, de 20 unidades de cápsulas cheias e posteriormente das mesmas cápsulas vazias. Com os valores obtidos, determina-se estatisticamente o peso médio do conteúdo, desvio padrão e o coeficiente de variação (Brasil, 2010).

Após a publicação do Segundo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012), o peso médio, passou a ser empregando como ensaio não destrutivo nas farmácias de manipulação, no qual três parâmetros devem ser definidos para análise do produto: Peso Médio das cápsulas manipuladas (P Médio), Desvio padrão relativo (DPR) e Variação do conteúdo teórico (%).

Sendo assim, atualmente o peso médio dá-se pela média aritmética do peso, em gramas, de 10 unidades de cápsulas manipuladas. Entretanto quando o número de cápsulas manipuladas para atendimento da prescrição, for menor que dez cápsulas, pesa-se, individualmente, todas as unidades. (Brasil, 2012).

Os limites de variação admitidos para o Peso Médio das cápsulas manipuladas são apresentados na **Tabela 1**.

TABELA 1 - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas (BRASIL, 2010).

Forma Farmacêutica	Peso Médio	Limites de Variação
Cápsulas Duras	até 300mg	± 10,0%
	300mg ou mais	± 7,5%

Fonte: Segundo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012)

1.3.3 DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração tem como objetivo verificar se comprimidos ou cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo mencionado para cada fármaco, em que seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica, o desintegrador (Figura 02), e sobre condições experimentais descritas na monografia de cada forma medicamentosa (Brasil, 2010).

FIGURA 02- Desintegrador Desintegration Tister ED-2L (Eletrolab)



Fonte: Pesquisa de imagens Google

A desintegração é determinada, como o estado no qual não permaneça, praticamente, nenhum resíduo das unidades testadas, seja na forma farmacêutica de cápsulas ou comprimidos, na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas (Brasil, 2010).

A desintegração não se relaciona diretamente com a biodisponibilidade do fármaco, pois não se preocupa em reproduzir precisamente as condições fisiológicas do organismo, entretanto, avalia o tempo necessário para que a forma farmacêutica se desintegre em condições pré-estabelecidas (Ferreira, 2002 *apud* Paulo *et al.*, 2011).

Embora, haja estudos que se reconheça que o teste de desintegração *in vitro* não guarde necessariamente relação com a ação *in vivo*, especificamente da forma farmacêutica

sólida, o mesmo oferece um meio de controle para assegurar lote a lote o comportamento de uma formulação quanto à sua desintegração (Nunan *et al.*, 2003 *apud* Paulo *et al.*, 2011).

1.3.4 DISSOLUÇÃO

Segundo a Farmacopeia Brasileira, o teste de dissolução permite definir a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução, quando o produto for submetido à ação de aparelhagem específica (Figura 03), sobre determinadas condições experimentais descritas. (Brasil, 2010).

FIGURA 03- Aparelho Dissolutor 299 (Nova Ética)



Fonte: Pesquisa de imagens Google

O teste tem como principal finalidade comprovar se o produto atende às exigências da monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste se aplique, com relação ao tempo de dissolução do fármaco no meio (Brasil, 2010).

Este ensaio do ponto de vista da Vigilância Sanitária, verifica a correlação da quantidade de princípio ativo liberado dissolvido no meio, sendo assim, a quantidade que estará disponível para a absorção em função do tempo (Brandão, 2006).

Ao termino do teste, o resultado deve ser apresentado em percentual de princípio ativo dissolvido em determinado intervalo de tempo (Brasil, 2010).

Atualmente para o ensaio de dissolução existem três categorias de análise o para medicamentos de liberação imediata, os quais admitem avaliar e comparar à cinética e eficiência de dissolução de um determinado produto: ensaio de dissolução de um único ponto (farmacopêico); ensaio de dissolução de dois pontos e perfil de dissolução (Serra & Storpirtis, 2007).

O teste de dissolução é uma ferramenta que auxilia no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, na avaliação da estabilidade das formulações, possibilita a correlação *in vivo* – *in vitro*, na produção e controle de qualidade como indicativo de desvios de fabricação lote a lote em função do tempo. Os resultados da dissolução são utilizados para registro do produto e determinação de bioequivalência farmacêutica (Manadas *et al.*, 2002; Marques, 2006).

1.3.5 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

O ensaio de uniformidade de conteúdo é baseado no teor do doseamento do conteúdo de substâncias ativas em um número de doses unitárias individuais (dez ou trinta cápsulas) para determinar se o conteúdo está dentro de limites especificados, sendo aplicável em todos os casos (Brasil, 2010).

Esta análise permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote, como também verificar se esta mesma quantidade é uniforme nas unidades testadas. A uniformidade de doses unitárias pode ser determinada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. O teste de variação de peso somente é aplicável em casos específicos. O ensaio requer cálculo de valor de aceitação para verificação da satisfatoriedade ou não da amostra (Brasil, 2010).

Este ensaio torna-se de suma importância, uma vez que a dose incorreta está correlacionada ao aumento dos efeitos adversos, assim como da toxicidade e da ineficácia terapêutica. A acurácia da dose unitária dos fármacos através das análises de teor e de uniformidade de conteúdo assegura a quantidade de princípio ativo presente na formulação da forma farmacêutica a ser administrada no organismo (Barros, R. 2013).

1.3.6 DOSEAMENTO POR ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

Múltiplas monografias citam espectros de absorção no ultravioleta como ensaio de doseamento. Nestes casos, devem ser respeitadas as especificações quanto à extensão da

varredura, solvente, concentração da solução e espessura da cubeta. Alguns fármacos podem requer o uso de padrões de referência. As leituras de padrão e amostra devem ser efetuadas simultaneamente e com condições idênticas quanto a comprimento de onda, tamanho de cubeta, etc. (Brasil, 2010).

Para a caracterização utilizando a espectrofotometria UV/ VIS (Figura 04) o fármaco é dissolvido utilizando solvente apropriado, podendo-se utilizar água, alcoóis, éteres e soluções ácidas e alcalinas diluídas. Deve-se observar para que os solventes não absorvam na região espectral que está sendo utilizada (Brasil, 2010).

A espectrofotometria na luz ultravioleta-visível institui um dos métodos analíticos mais utilizados para determinações analíticas, sendo rotineiramente aplicadas nas determinações de compostos orgânicos e inorgânicos, como na identificação do princípio ativo de medicamentos, por exemplo (Barros, R. 2013).

FIGURA 04- Equipamento Espectrofotômetro UV/VIS GEHAKA UV 340G



Fonte: Pesquisa de imagens Google

Os espectros ultravioleta e visível de uma determinada substância geralmente não têm um grau de seletividade tão alto como o do espectro infravermelho. Entretanto, para substâncias como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os espectros constituem um meio útil de identificação (Harris, 2001; Skoog *et al.*, 2002; Brasil, 1988).

1.3.7 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Gonçalves (2009) realizou um estudo comparativo entre o perfil de dissolução de cápsulas de Fluoxetina produzidas magistralmente e industrializadas. Foram analisadas 5 amostras de farmácias magistrais do Rio de Janeiro e 2 amostras industrializadas,

baseando-se nos critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 4ª Edição, para ensaio de dissolução. No estudo, dois produtos magistrais apresentaram resultados insatisfatórios no teor de princípio ativo, e dentre os magistrais aprovados neste teste, um não apresentou semelhança no perfil de dissolução. Tanto os dois produtos industrializados quanto os dois produtos magistrais aprovados, apresentaram perfis de dissolução semelhantes. Ainda nesse estudo, como caráter de comparação, calculou-se a eficiência de dissolução para os 10 primeiros minutos do ensaio, onde, através da RDC 31/2010, os resultados apresentados puderam classificar as amostras analisadas como equivalentes farmacêuticos.

Assim como descrito na Farmacopeia Brasileira, a equivalência farmacêutica corresponde à constatação de que dois medicamentos apresentam equivalência em relação aos resultados dos testes *in vitro*. A equivalência farmacêutica se dá quando medicamentos que contem o mesmo fármaco, na mesma forma farmacêutica e via de administração, apresentando concentrações iguais (Brasil, 2010).

Os medicamentos sugeridos como equivalentes farmacêuticos necessitam ser formulados para cumprir com as mesmas exigências atualizadas da Farmacopeia Brasileira e, na falta dessas, com as de outros códigos autorizados pela legislação em vigor ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, dosagem; teor; uniformidade de conteúdo; tempo de desintegração e quando for o caso, perfil de dissolução (Brasil, 2010).

As pesquisas de Equivalência Farmacêutica designam-se à avaliar a qualidade dos medicamentos através da análise comparativa entre o medicamento de referência e o medicamento teste, os quais devem ser efetivados por laboratórios autorizados pela Anvisa. Além do mais, as amostras analisadas devem estar dentro do prazo de validade, utilizando-se substâncias químicas de referência da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010).

Os testes de Equivalência Farmacêutica precisam ser realizados, concomitantemente, no medicamento teste e no respectivo medicamento referência, e se fundamentam na comparação dos resultados obtidos com ambos (Brasil, 2010).

Vale observar que o medicamento em formulação não deve ser desenvolvido para ser superior ao medicamento de referência, mas sim para oferecer as mesmas características relacionadas à liberação do fármaco e à qualidade já estabelecidas para o medicamento de referência. A comprovação da Equivalência Farmacêutica entre os dois medicamentos é um indicativo de que o candidato a genérico, ou similar, poderá proporcionar a eficácia e segurança do medicamento de referência (Brasil, 2010).

A equivalência farmacêutica presente na análise de dois medicamentos está relacionada com a comprovação, realizada através de testes *in vitro*, de que ambos os

medicamentos, na mesma apresentação farmacêutica, obtenham o mesmo fármaco, na mesma dosagem. As formas farmacêuticas sólidas tendem a apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, conseqüentemente, torna-se necessário avaliar a dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica (Shargel, *et al.*, 2005; Who, 1999; Arancibia, *et al.*, 1992).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, L. V. **Enchimento de cápsulas**. International Journal Pharmaceutical compounding. (Edição Brasileira). Vol2 no.1 Rx Editora & Publicidade, 2000.

ALLEN, L. **Diluentes para cápsulas e comprimidos**. International Journal of Pharmaceutical Compounding. v. 5, N 4, p 126-131. 2003.

ALENCAR, J. R. B. et al., **Validação de limpeza de zidovudina: estratégia aplicada ao processo de fabricação de medicamentos anti-retrovirais**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 1-8, jan./mar. 2004.

ANSEL, H.C.; POPOVIVICH, N.G.; ALLEN JR, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed., São Paulo: Ed. Premier, 2000.

ARANCÍBIA, A.; GAI, M.N.; MELLA, F. **Biodisponibilidad de Medicamentos - Simpósio Internacional II**. Santiago: Universidad de Chile;1992. p. 273.

BRANDÃO, M.A., FERREIRA, A. O. Apostila SINAMM - **Controle de Qualidade na Farmácia Magistral - Especificação de Matérias-primas, Leitura Crítica dos Certificados de Análise**, ANFARMAG, 2006.

BRASIL, **Farmacopéia Brasileira**. 5ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010, Vol. I: p 59-65.

BRASIL, **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira (FNFB)**. 2ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2012.

BRASIL, H. H. A.; FILHO, J. F. B. **Psicofarmacoterapia**. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 22. São Paulo, Dezembro, 2000.

BRASIL, **Lei nº. 9787, de 10 de fevereiro de 1999**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe

sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999.

BRASIL, **Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Determina a publicação do Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003.

BRASIL, **Resolução RE nº 210, de 04 de agosto de 2003**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 ago. 2003.

BENETTI, V. M. **Comparação entre dois Métodos Manuais de Obtenção de Cápsulas Rígidas de Gelatina**. Porto Alegre, 2010.

COUTINHO, M. P. L.; GONTIÈS, B.; ARAÚJO, L. F.; SÁ, R. C. N. **Depressão, um sofrimento sem fronteira: Representações sociais entre crianças e idosos**. Psico-USF. v. 8, n. 2. Jul./Dez., 2003.

CRÓSTA, Vera Maria Duch. **Gerenciamento e qualidade em empresas de pequeno porte: um estudo de caso no segmento de farmácia de manipulação**. 2000,111f. Dissertação (Mestrado em Matemática). Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Campinas, 2000.

FERREIRA, A.O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2002.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**,3. ed., v. 1.São Paulo: Pharmabooks, 2008, 409 p.

FERREIRA, A. I. S. **Esquizofrenia e Análises Forenses - Desenvolvimento de um método analítico para a quantificação de fármacos psicotrópicos por LC-MS/MS**. Universidade de Coimbra, 2011.

FLECK M, LAFER B, SOUGEY E, DEL PORTO J, BRASIL M, JURUENA M. **Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral).** RevBras Psiquiatr. 2003;25(2):114-22.

GIANOTTO, E. A. S.; MACHADO, H. T.; MIGLIORANZA, FREGONEZI-NERY, B.; M. M. **Qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina manipuladas em farmácias.** 26 Departamento de Ciências Farmacêuticas: Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina - Campus Universitário, 2008.

GOMES, T.C.F., CIRILO, H.N.C., MIRANDA, C.G., PAULA, J.R., BARA, M.T.F. **Avaliação do teor de maleato de enalapril em matérias-primas e produtos acabados.** Revista Eletrônica de farmácia, v. 2 (2), p.92-95, 2005.

HARRIS, D. C. **Análise química quantitativa.** 5. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2001.

JACKSON, K.; YOUNG, D.; PANT, S. **Drug-exciipient interaction and their affect on absorption.** Research Focus, v.3, p.336-345, 2000.

KOROLKOVAS A, França FFAC. **Dicionário Terapêutico Guanabara 2005/2006.** 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 3.18-3.19.

LE HIR, A. **Farmácia galênica.** Barcelona: Masson, S.A.1995.

LIMA, L. R. et al., **Desenvolvimento e validação de metodologia de quantificação gravimétrica de resina glicosídica em fitoterápico contendo Operculinamacrocarpa (L.).** Revista Brasileira de Farmacognosia, João Pessoa, v. 16, n. 4, p. 562-567, out./dez. 2006.

MANADAS, R.;M.E. PINA,; F. Veiga, **A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada** Rev.Bras. Ciênc. Farm. 38, p.375-95, 2002.

MARTIN,D., Quirino, J., & Mari, J. (2007). **Depressão entre mulheres de periferia de São Paulo**. Revista de Saúde Pública41 (4), 591 -597.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: <<http://legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=17235&word=>> Acesso em 13 jul. 2010.

MUNHOZ, T., Nunes, B. P., Wehrmeister, F. C., Santos, I. S., &Matijasevich (201 6). **A nation wide population-based study of depression in Brazil**. Journal of Affective Disorders,1 92, 226-233.

MURRAY C, LOPEZ A. **Alternative projection sof mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study**. Lancet. 1997;(349):1498-504.

ORELLI, J.V.; LEUENVERGER, H. **Search for technological reasons to develop a calsuleor a tablete formulation with respect to wett ability and dissolution**. International Journal of Pharmaceutics, v. 87, p. 135-145, 2004.

PARKER G, HADZI-PAVLOVIC D, WILHEM K, HICKIE I, BRODATY H, BOYCE P, ET AL. **Defining melancholia: properties of a refinedsign-basedmeasure**. British Journal of Psychiatry 1994; 164:316-26.

PIRES, C.A.; CHICOUREL, E. L. **Metodologias para controle de qualidade de plantas medicinais do horto da FFB/UFJF**. Principio: Caminhos da Iniciação Científica, Juiz de Fora, v.2, n.1, p.217-225, 2008.

PISSATTO, S.; PRADO, J.N.; MORAIS, E.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F.S.; SILVA, M.A.S. **Avaliação da qualidade de cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina**. Acta Farm Bonaerense. 2006, 25(4): 550-554.

SERRA, C.H.R; STORPIRTIS, S. **Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%)**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v.43, n.1, jan./mar., 2007.

SHARGEL, L.; Wu-Pong, S.; YU, A.B.C. **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 5th ed.** New York: McGraw-Hill; 2005.

SILVA, R. M. F. et al., **Desenvolvimento e validação da metodologia analítica para doseamento da matéria-prima e de cápsula de sulfato de indinavir por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.** Acta Farmacêutica Bonaerense, Buenos Aires, v. 25, n. 4, p. 578-82, out./dez. 2006.

SILVA, A. C. P. et al., **Desafios para a rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária: o caso dos medicamentos manipulados.** Ciência & saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 15, s.3, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232010000900012&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 23 ago.2012.

THOMAZ, S. **Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro.** Internacional Journal of Pharmaceutical Compounding, v.3, p. 10-16, 2001.

THOMPSON, J. E. **A prática Farmacêutica na manipulação de medicamentos.** Porto Alegre, RS: Artmed, 2006.

VILA-JATO, J. L. **Tecnologia farmacêutica Formas Farmacêuticas. Vol I e II.** Madrid. Sintesis, 1997.

WHO, World Health Organization. **Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority,** Geneva, 1999.

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE CÁPSULAS DE FLUOXETINA DISPENSADAS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR

Jennifer Nurnberg Ceccatto¹, Giovane Douglas Zanin²

¹*Acadêmica do curso de Farmácia, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.*

²*Docente do Curso de Farmácia, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.*

Resumo

A análise de equivalência farmacêutica entre o medicamento analisado e o medicamento ético relaciona-se que ambos possuem o mesmo fármaco, e resultados semelhantes analisados através de testes *in vitro*. O trabalho teve o objetivo de analisar a equivalência farmacêutica de amostras de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais, como também de formulas oficiais (referência, genérico e similar) comercializadas na cidade de Cascavel - PR, contendo 20 mg de Fluoxetina. Para tanto, foram realizadas análises em relação ao peso médio, desintegração, teor de princípio ativo, uniformidade das doses unitárias e perfil de dissolução. Nestes ensaios foram empregadas as especificações apresentadas pela Farmacopéia Brasileira IV Edição. Os resultados obtidos evidenciaram que todas as amostras analisadas, tanto as oriundas de farmácia magistral (MAN 1, MAN 2 e MAN 3), como as industrializadas (REF, GEN e SIM) atenderam a todas as especificações contidas na Farmacopéia Brasileira, para os ensaios de peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de conteúdo. Entretanto para no teste de perfil de dissolução, a amostra magistral MAN 3, não apresentou equivalência quanto ao medicamento de referência.

Uni-terminos: Farmácia magistral, Ensaios físicos químicos, Cloridrato de Fluoxetina.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a depressão como um distúrbio psicológico comum, o qual apresenta elevado grau de apatia, desinteresse, perda do prazer, tristeza, transtornos relacionados ao apetite e ao sono, como também instabilidade a sentimentos relacionados a auto estima. Ao analisarmos a incidência no Brasil, a OMS (2017), relata que a depressão acomete 5,8% da população, representando um total de 11,5 milhões de pessoas. (Etienne, 2017).

*Correspondence: J. N. Ceccatto, Faculdade Assis Gurgacz, Avenida das Torres, 500, Cascavel, Paraná, Brasil.

O tratamento da depressão visa eliminar sintomas, recuperar a capacidade funcional e psicossocial, e principalmente impedir a recorrência da doença (Chilvers, 2001).

Desta forma, a fluoxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação da serotonina, similar aos antidepressivos tricíclicos clássicos, por atuar bloqueando a ação da enzima monomania-oxidase, porém, utilizada em doses menores. Esta pode ser encontrada no mercado farmacêutico em diversas apresentações, como comprimidos, cápsulas e soluções. (Raggi, 1998; Martindale, 2002; Jackson; Young; Pant, 2000).

Na busca se de obter um medicamento com menor custo, muitos pacientes optam pelo medicamento manipulado, gerando uma forma alternativa e rotineira para aquisição de medicamentos, porém esta ação envolve a intercambialidade do medicamento industrializado pelo manipulado, que basicamente, deveriam apresentar uma equivalência farmacêutica (Rumel, *et al.*, 2006)

Embora, atualmente, as farmácias magistrais sejam regulamentadas e fiscalizadas, ainda há muito descrédito quanto à qualidade dos medicamentos manipulados, uma vez que estudos anteriores demonstraram a presença de falhas principalmente na uniformidade de conteúdo das cápsulas (Meneghini & Adams, 2007; Pissato *et al*, 2006; Marcatto *et al*, 2005; Caiaffa *et al*, 2002).

A equivalência farmacêutica presente entre dois medicamentos está relacionada com a comprovação, realizada através de testes *in vitro*, de que ambos os medicamentos, na mesma apresentação farmacêutica, contenham o fármaco e dosagem respectivamente iguais. As formas farmacêuticas sólidas tendem a apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, conseqüentemente, torna-se necessário avaliar a dissolução do fármaco levando em consideração sua forma farmacêutica (Shargel, *et al.*, 2005; Who, 1999; Arancibia, *et al.*, 1992).

Por meio dos dados apresentados, este trabalho propôs verificar a equivalência farmacêutica de cápsulas de Fluoxetina manipuladas e dispensadas na cidade de Cascavel-PR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Foram adquiridas três amostras de Fluoxetina 20 mg, provenientes de três farmácias magistrais localizadas no município de Cascavel – PR. As farmácias magistrais foram escolhidas aleatoriamente, sendo denominadas com MAN 1, MAN 2 e MAN 3.

Com o intuito de compará-las com os medicamentos industrializados, utilizou-se amostras do medicamento de referência, sendo denominado como REF, medicamento similar, denominado como SIM, como também do medicamento genérico, cujo qual denominado por GEN.

Métodos

Para a elaboração da análise de equivalência farmacêutica, realizou-se testes de peso médio, desintegração, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução, em triplicata, segundo os parâmetros preconizados na monografia de cápsulas de Fluoxetina pela Farmacopeia Brasileira IV Edição (1988) e Segundo Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira (2012).

Para a amostra do medicamento similar, analisou-se também ensaios de dureza, pois as amostras obtidas apresentavam-se em forma de comprimidos revestidos. O ensaio de friabilidade não foi aplicado, pois conforme especificado na Farmacopeia Brasileira (1988), o teste se aplica unicamente a comprimidos não revestidos.

Utilizou-se para a efetivação das referidas técnicas os seguintes equipamentos: Balança analítica AY220 (Shimadzu), Desintegrador Desintegration Tister ED-2L (Eletrolab), Espectrofotômetro UV/VIS UV 340G (Gehaka), Lavadora Ultrassônica USC 1800 (Unique), Dissolutor 299 (Nova Ética) e Durômetro 298-AT (Nova Ética).

Para a análise de doseamento, uniformidade de conteúdo e perfil de dissolução, preparou-se a curva de calibração, empregando como padrão cloridrato de Fluoxetina (FABRON, Lote: 17L07-B022-097266, Val.: 07/2020) em concentração de 0,0015%, obtendo-se $R^2=0,9994$.

A análise estatística foi realizada, a partir dos resultados obtidos a partir da média, do desvio padrão e do desvio padrão relativo, utilizando o software Microsoft Office Excel 365.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Determinação do Peso Médio

Os resultados obtidos referente a análise de peso médio, estão demonstrados na Tabela I.

TABELA I: Resultados obtidos da determinação de peso médio das cápsulas de Fluoxetina 20mg.

Amostra	Média (mg)*	DP (mg)	DPR (%)
REF	279,1	1,64	0,5
GEN	266,4	3,68	1,3
SIM	177,1	2,46	1,3
MAN 1	144,0	2,34	1,6
MAN 2	135,3	3,54	2,6
MAN 3	264,1	3,96	1,5

Legendas: DP – Desvio Padrão; DPR – Desvio Padrão Relativo; *Resultados referentes a média de três determinações.

Segundo os parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira IV (1988), para cápsulas de peso menores que 300 mg, os critérios de aceitação permitem uma variação de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio.

Por se tratarem de amostras de medicamentos controlados e pelo alto custo da pesquisa, uma vez que também se analisou amostras magistrais, no teste de peso médio optou-se pelo ensaio segundo especificado no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012), no qual emprega-se um ensaio não destrutivo, porém com a mesma margem de variação, de $\pm 10\%$ para cápsulas de peso menores que 300 mg.

Sendo assim, diante dos resultados apresentados, observa-se que todas as amostras se encontram dentro dos padrões exigidos, apresentando um desvio padrão baixo, uma vez que este deve apresentar um percentual de até 4%. Desta forma pode-se afirmar que as amostras se mostraram satisfatórias quanto ao ensaio de peso médio.

O ensaio de determinação de peso médio, permite verificar a homogeneidade de peso entre as unidades de um mesmo lote. Consequentemente, as amostras que apresentarem pesos com altas variações podem possuir teores de ativo também variáveis, acometendo no comprometimento da qualidade do medicamento, como também, diretamente na saúde do paciente (Ansel *et al.*, 2000).

Pissato *et al.* (2006), realizou um estudo onde obteve resultados similares aos observados ao promover o teste de determinação de peso médio, uma vez que analisou-se três amostras magistrais e uma amostra industrializada de cápsulas de cloridrato de Fluoxetina 20 mg, todas apresentaram-se dentro dos limites pré-estabelecidos pela literatura oficial, sugerindo uma homogeneidade durante o processo de encapsulação.

A não conformidade no ensaio de determinação de peso médio, culmina na reprovação do lote analisado, excluindo a avaliação dos demais testes físico-químicos (Zarbielli, *et al.*, 2007)

Desintegração

Os resultados obtidos no teste de desintegração encontram-se demonstrados na Tabela II.

TABELA II: Resultados obtidos da determinação do tempo de desintegração das amostras de Fluoxetina 20mg.

Amostra	Tempo Médio de Desintegração (minutos)*
REF	6:48
GEN	9:27
SIM	1:15
MAN 1	8:34
MAN 2	5:06
MAN 3	6:18

Legendas: *Resultados referentes a média de três determinações.

Conforme preconizado na Farmacopeia Brasileira IV (1988), o tempo máximo permitido para a total desintegração deverá ser no máximo de 45 minutos.

No ensaio físico-químico de desintegração, conforme os resultados apresentados, todas as amostras cumpriram com as especificações oficiais, sendo o tempo máximo para a total de desintegração das cápsulas de 9 minutos e 27 segundos.

Segundo Rudnic e Schwartz (2004), o teste *in vitro* de desintegração do medicamento não está diretamente relacionado com o mecanismo de ação *in vivo* de uma forma farmacêutica sólida. Para que uma substância medicamentosa seja absorvida deverá estar em solução aquosa, sendo o teste de desintegração apenas uma medida do tempo necessário sob um determinado conjunto de condições para que um grupo de cápsulas se desintegrem em partículas.

Mesmo que se reconheça que o teste de desintegração não guarde necessariamente relação com a ação *in vivo*, o ensaio tem como objetivo oferecer um meio de controle para assegurar lote a lote o comportamento de uma formulação quanto a sua desintegração, uma vez que se correlaciona diretamente com a absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco (Paulo *et al.*, 2011).

Ensaio de Dureza

Na Tabela III, encontram-se os resultados obtidos no ensaio de dureza, referente apenas ao medicamento similar.

TABELA III: Resultado obtidos através da análise de dureza de comprimidos de Fluoxetina 20 mg.

Amostra	Dureza Média (N)	DP	DPR (%)
1	53	0,46	8,7
2	52	0,60	11,4
3	53	0,53	10,0

Legendas: DP – Desvio Padrão; DPR – Desvio Padrão Relativo

O teste da dureza consiste em submeter o comprimido em um aparelho que possa exercer uma força em esmagá-la, onde esta força é medida em Newton (N). Para a realização do teste em comprimidos a força mínima aceitável é de 3 Kgf, que corresponde a 30 N. (Farmacopéia Brasileira, 1988).

Conforme observado através dos resultados obtidos, a dureza analisa nos comprimidos de Fluoxetina 20 mg, a média de força empregada foi de 53 N, estando acima do mínimo exigido.

A dureza de um comprimido é relacionada pela força necessária para a ruptura de um comprimido em teste de compressão diametral, e inversamente ligada à sua porosidade. Quanto maior a força aplicada na máquina de compressão, mais duro é o comprimido. (Ansel; Popovich; Allen, 2000).

Para avaliação da qualidade integral dos comprimidos, é necessário o teste da dureza, o qual aponta especificamente a resistência dos comprimidos quanto a ruptura, pressão radial, provocado por atritos diante revestimentos, embalagem, transporte armazenagem, utilização pelo paciente (Farmacopéia Brasileira, 1988).

Ensaio do Teor

Os resultados obtidos da determinação do teor de cápsulas de Fluoxetina 20mg estão demonstrados na Tabela IV.

TABELA IV: Resultados obtidos do ensaio do teor de cápsulas de Fluoxetina 20mg.

Amostra	Teor (%)*	DP (mg)	DPR (%)
REF	107,6	2,54	2,3
GEN	107,5	1,92	1,7
SIM	106,9	1,75	1,6

MAN 1	93,6	1,75	1,87
MAN 2	103,7	4,18	4,0
MAN 3	109,1	1,23	1,1

Legendas: DP – Desvio Padrão; DPR – Desvio Padrão Relativo; *Resultados referentes a média de três determinações.

A Farmacopeia Brasileira IV (1988), estabelece que para o ensaio de teor, cada cápsula deve conter no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada no rótulo do produto.

Ao observarmos os resultados obtidos, o teor de farmácia presente nas amostras analisadas, variou de 93,6% a 109,1%. Sendo assim, todas as amostras encontraram-se dentro dos critérios de aceitação estipulados. Além disso, o desvio padrão relativo (DPR) foi de até 4%, indicando precisão e exatidão nos métodos, como também ausência de interferências.

Rettore *et al.*, (2007), em um estudo realizado obteve resultado semelhante ao analisar amostras magistrais de cápsulas de Fluoxetina, no qual todas as amostras foram aprovadas no ensaio de doseamento, apresentando teor de fármaco dentro dos limites de aceitação estipulados, isto é, não menos que 90% e não mais que 110%.

O ensaio de teor de princípio ativo torna-se necessário na avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos, uma vez que determina a concentração do medicamento presente na formulação. Os desvios predominantes durante o processo de produção, que acarretam na reprovação deste ensaio, estão relacionados diretamente com erros de pesagem, como também no processo de homogeneização do princípio ativo (Sanguinete *et al.*, 2015).

Em contrapartida, um estudo realizado por Gonçalves (2009), quanto ao ensaio de teor presente nas cápsulas de Fluoxetina 20mg, analisou-se cinco amostras magistrais, como também o medicamento referência e similar. Pode-se verificar no referido estudo que dois produtos magistrais não apresentaram resultados de acordo com a especificação da monografia.

Uma vez que consideradas insatisfatórias, amostras com teor de princípio ativo inferior a 90% do valor declarado, geram uma grande preocupação, pois acarretam diretamente na ineficácia do tratamento farmacológico, com ausência ou modificação da resposta terapêutica esperada (Couto AG, Tavares RC, 2011).

Uniformidade de Doses Unitárias

Os resultados obtidos no ensaio de determinação de doses unitárias, estão demonstrados na Tabela V.

TABELA V: Resultados obtidos da determinação da uniformidade de conteúdo de cápsulas de Fluoxetina 20mg.

Amostra	REF	GEN	SIM	MAN 1	MAN 2	MAN 3
	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)
1	106,1	105,2	100,6	92,3	106,4	106,6
2	105,9	107,9	106,8	93,9	106,2	109,1
3	104,9	109,3	105,1	91,2	105,9	103,5
4	106,5	108,1	104,5	93,2	108,3	108,1
5	107,2	105,2	105,1	94,3	103,2	106,1
6	106,6	103,5	102,6	91,5	104,6	105,8
7	105,1	104,9	103,2	89,1	108,5	104,9
8	104,1	102,7	100,3	90,1	103,2	106,8
9	104,5	103,8	101,4	91,8	104,9	109,5
10	106,9	104,6	104,1	92,4	106,1	105,7
Média	105,8	105,5	103,3	91,9	105,7	106,6
VA	9,72	14,8	12,7	14,7	13,5	14,5

Legenda: VA – Valor de Aceitação para uniformidade de conteúdo.

Para a análise da uniformidade de conteúdo em doses unitárias, a Farmacopeia Brasileira especifica que para a análise experimental de 10 cápsulas, o Valor de Aceitação (VA) deverá ser inferior a 15.

Posto isso, diante dos resultados obtidos, observou-se que todas as amostras corresponderam ao parâmetro de uniformidade de conteúdo, uma vez que todas apresentaram valores de aceitação abaixo do máximo estipulado.

Observou-se também que o medicamento de referência (REF), obteve o menor índice do Valor de Aceitação (VA), indicando assim, uma maior homogeneidade e uniformidade na distribuição do fármaco na amostra analisada.

Consequentemente, quando o ensaio de uniformidade é insatisfatório, sugere-se a interferência de diversos fatores, como mistura insuficiente, falha no processo de encapsulação. Tais fatores além de acarretarem em uma distribuição não uniforme, influenciam diretamente na fabricação de fármacos com apresentação de doses menores, como também de doses maiores, podendo acometer em casos de possíveis overdoses ou intoxicações.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira V (2010), o teste de uniformidade de doses unitárias consiste em avaliar a quantidade de princípio ativo em unidades individuais do lote, e posteriormente avaliar a uniformidade desta quantificação nas unidades testadas.

Os resultados do ensaio da uniformidade de conteúdo foram análogos aos resultados apresentados no estudo de Ferreira *et al.*, 2015, onde avaliou-se formulações magistrais, genérico, similar e referência de captopril 25 mg, no qual todas as formulações testadas foram aprovadas. Encontrando teores no mínimo 90,98% e no máximo 102,93%, e valores do VA menores que 15, garantindo que cada cápsula testada possuía a quantidade declarada de captopril declarada.

Entretanto, em um estudo elaborado por Pissato e cols. (2006), mostrou que todos os produtos analisados foram aprovados no teste de determinação de peso, porem apresentaram resultados insatisfatórios quanto à uniformidade de conteúdo.

Perfil de Dissolução

Os resultados do teste de dissolução das seis amostras analisadas, encontram-se descritos na Tabela VI.

TABELA VI: Resultados obtidos das médias de Fluoxetina 20mg dissolvidas em cada intervalo de tempo.

	REF	GEN	SIM	MAN 1	MAN 2	MAN 3
Intervalos*	Teor (% ± CV)	Teor (% ± CV)	Teor (% ± CV)	Teor (% ± CV)	Teor (% ± CV)	Teor (% ± CV)
5 min	58,8	61,5	65,9	75,5	71,3	88,6
	± 3,83	± 3,72	± 3,79	± 0,97	± 1,05	± 3,55
10 min	67,0	71,2	74,1	78,9	85,5	90,5
	± 3,34	± 2,45	± 3,28	± 3,44	± 2,53	± 5,15
15 min	74,5	76,9	81,2	81,5	89,9	91,9
	± 2,07	± 2,33	± 3,93	± 5,71	± 4,77	± 4,06
20 min	82,3	80,5	84,7	82,7	90,4	93,0
	± 1,94	± 1,99	± 2,71	± 3,51	± 3,54	± 3,18
30 min	89,4	87,4	85,3	85,1	90,8	94,9
	± 2,73	± 3,20	± 2,52	± 1,46	± 3,21	± 2,58

45 min	95,1 ± 2,94	99,0 ± 3,43	86,5 ± 2,44	87,5 ± 3,92	91,5 ± 4,31	98,3 ± 2,98
--------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Legenda: * Resultados referentes à média de três determinações para cada intervalo de tempo; CV – Coeficiente de Variação expresso em porcentagem (%).

De acordo com o especificado na monografia oficial, no mínimo 70% do fármaco deverá estar dissolvido em 45 minutos.

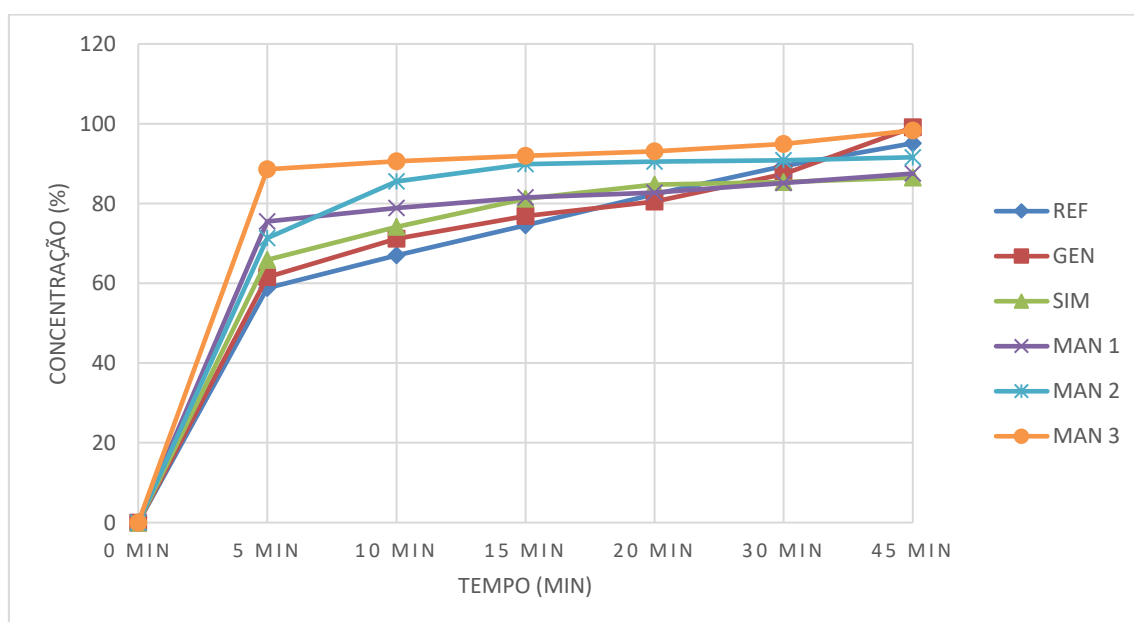
Analisando os resultados obtidos, observou-se que as concentrações de Fluoxetina dissolvidas nos determinados intervalos de tempo, apresentaram resultados satisfatórios para todas as amostras, haja visto que aos 45 minutos todas as amostras atingiram o percentual mínimo estipulado, sendo que este foi de 86,5%. Entretanto houve heterogeneidade quanto ao coeficiente de variação.

Sendo um ensaio físico-químico, a dissolução é utilizada para prever a liberação de partículas sólidas para determinada área, considerando aspectos como: quantidade correta do meio de dissolução e tempo correto. Este processo envolve também a afinidade entre a substância sólida e o solvente, como também o modo de liberação (Manada & Pina, 2002).

Segundo Marcolongo 2003, o ensaio de dissolução fornece informações importantes para assegurar a qualidade do produto, assim como do processo de fabricação e auxilia nas modificações pós registro, uma vez que se correlaciona os resultados *in vitro* – *in vivo*.

No gráfico 1, se estabelece a relação de tempo por concentração do perfil de dissolução das amostras teste e do medicamento de referência.

Gráfico 1: Perfil de dissolução de cápsulas de Fluoxetina 20 mg em função do tempo.



Em virtude de as amostras analisadas apresentarem rápida dissolução, uma vez que liberaram mais de 85% do ativo no meio em 30 minutos, os fatores f1 e f2 foram devidamente desconsiderados, logo, não houve a necessidade de calculados.

Sendo assim, considerando o especificado pela RDC 31/2010, as formulações testadas versus o medicamento de referência apresentaram perfis de dissolução semelhantes.

Uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar formas farmacêuticas sólidas, antes de analisar clinicamente é através do perfil de dissolução, obtido através da porcentagem dissolvida em função do tempo. Podemos obter parâmetros cinéticos, que são importantes para determinar a eficiência do processo e velocidade, além do tempo necessário para a dissolução completa do fármaco, desta forma, possibilitando conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinada formulação (Abdou, 1989; Aguiar *et al.*, 2005).

Levando em consideração os custos elevados e a complexidade dos ensaios de biodisponibilidade, a correlação *in vitro* – *in vivo* pode ser desenvolvida e aplicada para minimizar os testes de bioequivalência desnecessário em humanos. Onde é possível que estabelecimento correlacionado com os dados possa substituir os estudos *in vivo*, com o demonstrativo da bioequivalência através de estudos *in vitro*, possibilitando no caso de alterações do processo de fabricação pós-registro, tais como mudanças na composição da formulação, no processo ou de produção (Emani, 2006; Uppoor, 2001; Brasil, 2003).

Para conhecer o comportamento dos medicamentos antes de submetê-los aos estudos de bioequivalência é necessário realizar a comparação de perfis de dissolução, item obrigatório para a solicitações e registros de produtos (Rigobello *et al.*, 2013).

Além de que, para se obter o registro de medicamentos genéricos, a intercambialidade entre o medicamento referência e o teste com medicamento teste, tendo a necessidade de ser comprovada com base equivalência terapêutica entre eles. A bioequivalência é comprovada através de ensaios *in vivo* que empregam voluntários sadios, e é incluída as etapas analíticas, estatísticas e clínicas (Brasil, 2006).

Conforme a lei nº 9.787/99 (Brasil, 1999), a bioequivalência consiste no demonstrativo de equivalência farmacêutica de acordo com o mesmo medicamento apresentado sob a mesma forma farmacêutica, englobando a mesma composição quantitativa e qualitativa do(s) princípio(s) ativo(s), que obtenham biodisponibilidade, quando analisado sob um mesmo estudo experimental. A equivalência farmacêutica só é implicada se o medicamento teste obtiver o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica em

ralação ao medicamento referência, de acordo com as mesmas especificações *in vitro* (Brasil, 2006).

As técnicas de fabricação e os excipientes não necessariamente devem ser obrigatoriamente idênticos, porém as diferenças não poderá comprometer a equivalência terapêutica. Sendo assim, o importante é considerar a influência de excipientes e técnicas de fabricação na biodisponibilidade dos medicamentos, uma vez que os equivalentes farmacêuticos serão submetidos a testes de bioequivalência para que possam ser registrados (Shargel *et al.*, 2005).

Nos últimos anos houve inúmeras investigações e discussões científicas no qual foi estabelecida que a velocidade e a extensão em que uma forma farmacêutica fica disponível a absorção biológica dependem, em grande parte das matérias-primas utilizadas e o método de fabricação (Storpiertis, 1999 *apud* Gonçalves, 2009).

Por consequência, é muito provável que haverá produtos idênticos, ou equivalentes, do mesmo princípio ativo, e nas mesmas concentrações e na mesma forma farmacêutica, mas os materiais de formulação ou método de fabricação diferente, onde pode se ter uma variedade considerável quando a biodisponibilidade e, assim, quanto à eficácia clínica (Storpiertis 1999 *apud* Gonçalves, 2009).

Tendo isso em vista, é necessária a padronização de excipientes utilizados no processo de manipulação torna-se imprescindível como consequentemente busca de parâmetros que não ocasionem a baixa biodisponibilidade do fármaco no organismo, bem como o comprometido da eficácia terapêutica.

Com esse pensamento, em 1995 Amidon e colaboradores elaboraram um sistema de classificação biofarmacêutica com o intuito de classificar os fármacos baseados na própria solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal. Contudo a farmácia magistral pode empregar a biofarmacêutica como um parâmetro de importante orientação para a escolha criteriosa de excipientes, contribuindo assim para uma dissolução e absorção adequado aos fármacos.

Gonçalves (2009), em estudo concluiu que os produtos de alta solubilidade, e consequentemente com rápida dissolução, como o medicamento estudado, a fluoxetina, o perfil de dissolução, comparativo, pode fornecer informações sobre a qualidade da formulação e/ou das matérias-primas empregadas a ele, facilitando ações corretivas, tanto para as farmácias magistrais quanto a inspeções de fiscalizações sanitárias.

CONCLUSÃO

Diante das condições da seguinte pesquisa e através da análise criteriosa dos dados estatísticos, pode-se verificar que todas amostras analisadas atenderam as especificações preconizadas na Farmacopeia Brasileira, pois apresentaram-se dentro dos limites de aceitação.

A partir dos resultados das análises dos perfis de dissolução das formulações avaliadas, pôde-se concluir que todas as amostras liberaram mais de 80% do fármaco em 30 minutos, estando de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira.

Sendo assim, os perfis de dissolução das amostras REF, GEN, SIM, MAN 1 e MAN 2 mostram-se semelhantes. A única formulação que não demonstrou um perfil de dissolução equivalente ao medicamento de referência foi a amostra MAN 3.

ABSTRACT

The analysis of pharmaceutical equivalence between the test drug and the ethical drug relates that both have the same drug, and similar results evaluated by in vitro tests. The objective of this work was to evaluate the pharmaceutical equivalence of capsules handled in magazines and pharmaceutical specialties (reference, generic and similar) commercialized in the city of Cascavel - PR, containing 20 mg of Fluoxetine. To do so, these dosage forms were analyzed for mean weight, disintegration, active principle content, unit dose uniformity and dissolution profile. In these analyzes were used the specifications presented by the Brazilian Pharmacopoeia 4th edition. The results obtained evidenced that all the samples analyzed, both from the master pharmacy (MAN 1, MAN 2 and MAN 3), as well as the industrialized ones (REF, GEN and SIM) met all the specifications contained in the Brazilian Pharmacopoeia for the trials of average weight, disintegration, assay and uniformity of content. However, for the dissolution profile test, the master sample MAN 3 did not show equivalence for the reference medicine.

Uniterms: Masterclass pharmacy, Chemical physical tests, Fluoxetine hydrochloride.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABDOU, H.M. **Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence**. Easton, Mack Publishing Company, 1989. 554 p.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Farmacopeia brasileira. 5a ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.

AGUIAR, G., FARIA, L.G., FERRAZ, H.G., SERRA, C.H.R., PORTA, V. **Avaliação biofarmacotécnica in vitro de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 41, n. 4, 2005

AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. **A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification: the correlation in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability**. Pharmaceutical Research, vol. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANSEL, H.C.; POPOVIVICH, N.G.; ALLEN JR, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed., São Paulo: Ed. Premier, 2000.

BRASIL, **Farmacopéia Brasileira**. 5ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010, Vol. I: p 59-65.

BRASIL, **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira (FNFB)**. 2ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2012.

BRASIL, **Lei nº. 9787, de 10 de fevereiro de 1999**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999.

COUTO AG, TAVARES RC. **Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina**. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2011.

EMANI, J. **In vitro – in vivo correlation: From theory to applications**. Journal of Pharmacia and Pharmaceutical Sciences. vol. 9, n. 2, p. 169-189, 2006.

FERREIRA, A. O.; RILSA, A.; ROCHA, G.; OLIVEIRA, G. **Avaliação da equivalência farmacêutica de diferentes formulações de captopril 25 mg comercializadas na região de Bom Despacho - MG**. Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Bom Despacho, Bom Despacho, 2015.

GONÇALVES, H. L. **Estudo comparativo entre o perfil de dissolução de medicamentos produzidos magistralmente e industrializados – Avaliação do perfil de cápsulas de fluoxetina**. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2009.

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., v. 38, n. 4, p. 375 – 399, 2002.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** São Paulo, 2003, 127p. (Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP).

PAULO, G. D.; MAZZUCO, A. P.; RODOLPHO, J. C.; SALGADO, H. R. N.; MORENO, A. H. **Estudo Comparativo de cápsulas contendo Amoxicilina obtidas de algumas Farmácias Magistrais.** Revista Uniara, v.14, n.2, 2011. gan, 2004.

PISSATTO, S.; PRADO, J. N.; MORAIS, E. C.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S. **Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina.** Acta farmacêutica bonaerense - v. 25 n. 4, 2006.

RETTORE, E.; MOSTARDEIRO, C. P.; KRATZ, C. P. **Avaliação da qualidade de cápsulas de fluoxetina manipuladas em algumas farmácias do município de Santo Ângelo – RS.** Revista Contexto e Saúde. Editora Inijui. v. 7, n.13, p. 7-14 2007.

RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. **Formas farmacêuticas sólidas por via oral.** In:GENNARO, A. R. **Reminton: a ciência e a prática da farmácia.** 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara

SANGUINETE, G. H.; CAMPOS NETO, I. P.; GONÇALVES, I. A. R.; MARQUES, M. B. F. **Qualidade de cápsulas de sibutramina manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte, MG, Brasil.** Revista Infarma Ciências Farmacêuticas. v. 27, n. 4, p. 226-33, 2015.

SHARGEL L., KANFER, I. **Generic Drug Product Development – Solid oral dosage forms.** New York: Marcel Dekkter, 2005.

UPPOOR, V.R.S. **Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/in vivo (bioavailability) correlations.** Journal of Controlled Release, v. 72, p.127-132, 2001.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S.; MENDEZ, A. L. **Controle de Qualidade de Cápsulas de Piroxicam Manipuladas em Farmácias do Município de Erechim (RS).** Infarma, v.19, 2007.

NORMAS DA REVISTA CIENTIFICA

Escopo e Política

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

Forma e preparação de manuscritos

Instruções para apresentação dos trabalhos

1. Estrutura dos originais

1.1.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 eletrônico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

1.2 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.

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

1.4 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.

1.5 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.

1.6 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.

1.7 Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

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

1.9 Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português.

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

1.11 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.

2. 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.

3. Informações adicionais

3.1 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*)

3.2 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.

3.3 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.