



**Centro Universitário FAG**

**CENTRO  
UNIVERSITÁRIO**

---

**INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS  
MANIPULADAS DE ALOPURINOL 100 mg**

---

**Cascavel**

**2018**

**POLIANA POTRICH**

**INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS  
MANIPULADAS DE ALOPURINOL 100 mg**

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

**CASCADEL**  
**2018**

**POLIANA POTRICH**

**INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS  
MANIPULAS DE ALOPURINOL 100 mg**

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

**Banca Examinadora**

---

**Giovane Douglas Zanin**  
**Orientador**

---

**Patricia Lucca**  
**Mestre**

---

**Suzana Bender**  
**Mestre**

**Cascavel, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico a conclusão desse trabalho às pessoas que foram essenciais em minha trajetória até aqui: Elizabethe Potrich, minha mãe, Airton Potrich, meu pai, Camila e Matheus Potrich, meus irmãos, Fernando Luiz Brizolla, meu namorado, que com muita luta, amor e dedicação, sem quais eu não teria chegado ao fim.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço primeiramente a Deus, por me iluminar e permitir que eu pudesse finalizar mais esta etapa de minha vida.

Aos meus pais, Elizabethe Potrich e Ailton Potrich, que sempre me apoiaram e incentivaram nas minhas escolhas, e que foram fundamentais nessa minha conquista.

Ao meu namorado, irmãos e amigos pelo companheirismo, e pelos conselhos que foram importantes para que eu pudesse chegar até o fim de mais essa etapa importante em minha vida.

E em especial aos meus amigos Andréia Bossoni, Bruno Augusto, Thayna Oliveira, e Elen Juchem por estarem comigo nesta caminhada, por compartilharem todos os momentos de alegria e de tristeza e pois sem vocês não teria chegado até aqui.

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

A todos os professores, que me auxiliaram em toda a caminhada até aqui.

## **SUMÁRIO**

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA        | 7  |
| 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS   | 19 |
| 3. ARTIGO                       | 22 |
| 4. NORMAS DA REVISTA CIENTIFICA | 37 |

## 1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### GOTA

A gota é uma doença que caracteriza-se pelo acúmulo de cristais de urato monossódico (UM) no tecido sinovial, articulações, ossos e pele. O ácido úrico é o produto final da degradação de purinas. O aumento do urato em indivíduos com gota pode resultar de sua produção excessiva ou de sua secreção reduzida. As purinas originam-se das purinas da dieta, da conversão do ácido nucleico tecidual em nucleotídeos de purinas ou da síntese de bases purínicas. No processo biológico de produção de urato, ocorre a metabolização pela xantina, essa por sua vez é oxidada de forma irreversível, ocorrendo a produção de ácido úrico pela enzima xantina oxidase (TERRY, 2016).

O ácido úrico circulante (AUC) na corrente sanguínea se mantém em concentrações próximas de 6,0mg/dL, e o excedente é eliminado pelos rins. A AUC pode participar tanto de reações antioxidantes quanto de reações oxidantes e pró-inflamatórias, mais evidentes quando estão em altas concentrações séricas. É considerado hiperuricemia quando os níveis de urato estão próximos de 6,8mg/dL, limite de solubilidade do urato. A partir disto, os cristais de UM podem se acumular nos tecidos, especialmente se a hiperuricemia for crônica e não tratada (AZEVEDO, 2017).

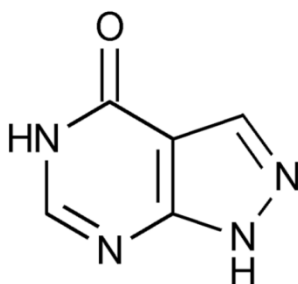
As manifestações de gota podem correr em três fases: 1) crises aguda; 2) período intercrítico, totalmente assintomático e de duração variada, podendo perdurar-se por anos. 3) artropatia crônica, estágio mais avançado da doença, caracterizando-se por crises múltiplas e continuas. Muitos eventos podem desencadear crises aguda de gota, como ingestão excessiva de álcool, estresse, traumatismo, infecções, cirurgias e fármacos que elevam as concentrações séricas de ácido úrico. As crises de gota caracterizam-se por dores fortes de início rápido, edema e inflamação. Em geral as crises são monoarticulares, acometendo tornozelos, calcanhares, joelhos, punhos, dedos das mãos e cotovelos. As articulações acometidas ficam eritematosas, quentes e edemaciadas, febre e leucocitose são comuns. (TERRY, 2016).

O diagnóstico de gota se dá pela observação de cristais intracelulares de urato monossódico nos leucócitos do líquido sinovial através da microscopia. Quando a aspiração da articulação não é possível, presume-se o diagnóstico pela presença dos sinais e sintomas característicos. Após a comprovação da presença de cristais e UM no ambiente articular, é necessário quantificar essa deposição, bem como sua extensão, e dano (AZEVEDO, 2017).

O tratamento para esta doença baseia-se em duas etapas: manejo da crise aguda e terapia de longo prazo. Primeiro tratando o alívio da dor, e a diminuição da inflamação, utilizando anti-inflamatórios, e em segundo plano diminuindo as concentrações de AUC, para prevenir novas crises, com a utilização das medicações inibidoras da xantina oxidase, que diminuem as concentrações de urato por meio da inibição de sua síntese, como o alopurinol e a colchicina (AZEVEDO, 2017).

## ALOPURINOL

O fármaco é quimicamente denominado Diidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona. É muito pouco solúvel em água e em álcool, praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter etílico, e solúvel em soluções de hidróxido de sódio e potássio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2001).



**FIGURA 1:** Estrutura química do alopurinol

O alopurinol é um medicamento pertencente ao grupo de inibidores enzimático, é uma droga uricostática, análoga de hipoxantina. É um medicamento eficaz para redução de níveis séricos de ácido úrico, sendo base para o tratamento de hiperuricemia e gota (CRUZ, 2006).

Seu mecanismo de ação se dá pela inibição de xantina oxidase, assim como seu metabólito primário, o oxipurinol. O alopurinol em baixas concentrações inibe de modo competitivo a xantina oxidase, sendo um inibidor não competitivo em altas concentrações. Este ativo é substrato para xantina oxidase, uma vez que o produto desta reação, o oxipurinol, também é inibidor não competitivo de enzima. A formação de oxipurinol, juntamente com a persistência nos tecidos, é responsável por grande parte das atividades farmacológicas do alopurinol (GOODMAN, et al., 2012).

Durante a utilização de alopurinol, ocorre a presença de purinas urinárias como hipoxantina, xantina e ácido úrico. Devido a diferença de solubilidade de cada uma destas purinas, a concentração de ácido úrico no plasma diminui, e a excreção de purinas se eleva, não expondo o trato urinário a uma excessiva carga de ácido úrico. Mesmo com o

aumento de suas concentrações durante o tratamento com alopurinol, a hipoxantina e a xantina são facilmente excretadas, não ocorrendo a deposição tecidual (GOODMAN, et al., 2012).

O alopurinol reduz as concentrações de uratos e ácido úrico relativamente insolúveis nos tecidos, plasma e urina, devido a isso a deposição de cristais de urato nos tofos é revertida, e a formação de cálculos renais é inibida (RANG, et al., 2011).

A absorção de alopurinol é relativamente rápida após a ingestão oral, o pico da concentração plasmática é alcançado entre 60 e 90 minutos. Cerca de 20% a 30% do fármaco não é absorvido, sendo excretado pela urina. O restante do fármaco sofre metabolismo, por atividade catalítica de aldeído oxidoreductase. A meia-vida plasmática do alopurinol é de 18 a 30 horas (GOODMAN, et al., 2012).

Crises agudas de gota durante os primeiros estágios da terapia são comuns, pois ocorrem alterações físico-químicas nas superfícies dos cristais de urato, quando estes começam a se redissolver. Os efeitos adversos causados pela ingestão de alopurinol são poucos, porém podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, reações alérgicas (rashe cutânea), que geralmente desaparecem com a suspensão do fármaco (RANG, et al., 2011).

### **SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)**

A biodisponibilidade é um dos fatores que determinam a eficácia clínica de um fármaco, dependendo diretamente das propriedades de solubilidade e permeabilidade do mesmo. Sendo assim, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), foi criado como ferramenta de auxílio na previsão da biodisponibilidade de fármacos (DEZANI, 2010).

A solubilidade de um fármaco é determinada através de sua dissolução em meio aquoso. Para que um fármaco se solubilize e seja absorvido, deve-se inicialmente ocorrer a desintegração da forma farmacêutica sólida em partículas pequenas contendo fármaco e excipiente, deste modo a velocidade de dissolução pode ser um fator limitante da absorção, pois a solubilização é condição essencial para que este processo ocorra (BONAMICI, 2009).

O processo de absorção dos fármacos no organismo a partir de formas farmacêuticas sólidas via oral, está relacionada com a permeabilidade do mesmo através das membranas gastrointestinais (MIRANDA, 2013).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica está ligada diretamente a permeabilidade e solubilidade de uma substância, tendo como principal objetivo auxiliar

no desenvolvimento de novas formulações estimando o desempenho farmacocinético *in vivo* (KARALIS, et al., 2008).

O SCB foi criado por Amidon e colaboradores (1995), com o intuito de agrupar os fármacos com base em suas características de solubilidade, permeabilidade e dissolução a partir de sua forma farmacêutica, deste modo os fármacos foram divididos em quatro diferentes classes, como descrito na tabela a baixo.

Tabela 01 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica

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

Fonte: Amidon et al., 1995

Um fármaco é considerado de alta solubilidade quando apresenta que a dose efeito mais alta é solúvel em volume igual ou maior que 250 mL de meio aquoso, com pH entre 1,0 e 7,5. Já a permeabilidade de um fármaco é considerada alta quanto a sua absorção é igual ou maior que 90% (BONAMICI, 2009). O alopurinol pertence à classe IV, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentando baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade intestinal, ocasionando uma baixa na biodisponibilidade do fármaco de 50 a 70%.

## **FARMÁCIA MAGISTRAL**

A manipulação farmacêutica é uma atividade antiga, que permite ao farmacêutico exercer seu papel diante da sociedade, podendo auxiliar o paciente de forma individualizada, uma vez que as fórmulas manipuladas são prescritas conforme a necessidade dos mesmos (PIRES, 2008).

As farmácias magistrais representam uma significativa parcela do mercado brasileiro de medicamentos. Este setor ressurgiu no Brasil no fim da década de oitenta, após seu desaparecimento devido ao crescimento das indústrias farmacêuticas na década de cinquenta. No início eram poucos estabelecimentos voltados principalmente à dermatologia e homeopatia, com foco na prescrição individualizada. Devido a entrada de medicamentos genéricos no mercado, as farmácias deram início a manipulação de inúmeros medicamentos, cuja as apresentações eram disponibilizadas pela indústria farmacêutica (BONFILIO, *et al.*, 2010)

Os medicamentos manipulados podem ser classificados como magistrais e officinais. Os officinais são aqueles cujas formulações são encontradas nas monografias de farmacopeias, e formulários nacionais, já os magistrais são preparados de acordo com prescrições médicas (BRASIL, 2007).

As farmácias de manipulação representam uma alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos, pois proporcionam à população o acesso a fórmulas personalizadas, manipulando fármacos de quase todas as categorias terapêuticas por preços mais acessíveis (JÚNIOR, 2004).

Os medicamentos manipulados oferecem muitas vantagens em relação aos medicamentos industrializados, como facilidade posológica e custos menores. Porém, apenas uma parcela da população procura estes serviços, enquanto a outra parcela não dá credibilidade aos produtos manipulados, em função de uma suposta ausência de controle de qualidade das matérias primas utilizadas na produção dos medicamentos. Entretanto, atualmente houve um aumento na confiabilidade dos medicamentos manipulados, pois as farmácias de manipulação são registradas e sofrem contínuas fiscalizações por serviços de vigilância sanitária dos estados e municípios brasileiros (BRANDÃO, 2000; ANVISA, 2010).

Os requisitos mínimos para a manipulação de medicamentos estão estabelecidos na RDC N° 67/07, que abrange questões relacionadas à instalações, equipamentos, recursos humanos, aquisição e controle de qualidade da matéria prima (ANVISA, 2007).

## CÁPSULAS

É a forma farmacêutica sólida onde o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel, duro ou mole, de diversas formas e tamanhos, normalmente tendo apenas uma dose de fármaco. Geralmente as cápsulas são formadas de gelatina, porém também podem ser de outras substâncias como amido (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

As cápsulas consistem em duas seções cilíndricas, como corpo e tampa, que se encaixam e apresentam extremidades arredondadas. Preenchidas com princípios ativos e excipientes na forma sólida (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

As cápsulas de gelatina dura são as mais utilizadas nas farmácias de manipulação pois apresentam boa proteção ao fármaco, mascaram as características organolépticas indesejáveis e apresentam boa disponibilidade se comparada a outras formas farmacêuticas sólidas (PINHEIRO, 2008).

Abaixo encontram-se as capacidades dos invólucros das cápsulas gelatinosas duras.

Tabela 02 - Volume cápsulas duras

| Nº cápsula | Volume (mL) |
|------------|-------------|
| 000.       | 1,40        |
| 00.        | 0,95        |
| 0          | 0,68        |
| 1          | 0,50        |
| 2          | 0,37        |
| 3          | 0,30        |
| 4          | 0,21        |
| 5          | 0,13        |

Fonte: PINHEIRO, 2008

Seus invólucros são compostos de misturas de gelatina, açúcar e água. Essa gelatina é obtida pela hidrólise parcial de colágeno obtido da pele, ossos de animais, e tecido conjuntivo branco, sendo comercializado em forma de pó fino e grosso, tira e flocos ou folhas (ALLEN, 2003).

Na preparação das cápsulas gelatinosas duras é necessário o preenchimento total do invólucro, sendo assim se faz necessário optar pela capacidade adequada do volume

ocupado pela massa da substância. Na maioria das vezes a quantidade de ativo prescrita não é suficiente para o total preenchimento, precisando então ser completada com a adição de um pó inerte, excipiente, para que as cápsulas fiquem perfeitamente cheias, garantindo homogeneidade durante o preenchimento, facilitando a manipulação, e aumentando a estabilidade do fármaco (PINHEIROS, 2008).

Para o desenvolvimento das formulações na forma de cápsulas é necessário levar em consideração os aspectos farmacotécnicos e biofarmacêuticos, sendo necessário fazer uma escolha criteriosa dos excipientes que serão utilizados (FERREIRA, 2010).

Várias operações unitárias estão envolvidas no processo de manipulação das cápsulas, como a pesagem dos componentes da formulação, tamisação dos pós, mistura, enchimento das cápsulas, limpeza externa, acondicionamento e rotulagem. As operações de tamisação é considerada opcional, pois depende das características específicas dos componentes de cada formulação (PETRY, 1998).

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição (2012), o controle de qualidade das preparações magistrais e oficinais devem ser realizadas os seguintes ensaios, descrição, aspecto, características organolépticas e peso médio. Quando calculado o peso médio, também se faz necessário calcular desvio padrão, e coeficiente de variação.

## **EXCIPIENTES**

Os excipientes são substâncias destituídas de poder terapêutico, utilizados com o intuito de assegurar a estabilidade, propriedades físico-químicas e organolépticas de produtos farmacêuticos. Os fármacos raramente são administrados isoladamente, pois fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais que apresentam diversas funções (BALBANI, et al., 2006; ANSEL, et al., 2000).

Estes são adicionados a uma formulação com o objetivo de fornecer determinadas propriedades funcionais, como o fluxo, estabilidade, e controlar a velocidade de liberação. A variação qualitativa e quantitativa dos adjuvantes farmacotécnicos em uma formulação pode intervir no comportamento da forma farmacêutica (KALASZ, et al., 2006).

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

Atualmente sabe-se que o comportamento da forma farmacêutica se dá pelas variáveis do processo produtivo, da interação entre princípios ativos e excipientes. Os excipientes anteriormente vistos como substâncias simples, utilizadas apenas para

facilitar a administração, hoje são considerados como principais constituintes que garantem melhor desempenho, segurança, e efeito terapêutico (VILLANOVA, *et al.*, 2009).

Os excipientes são substâncias adicionadas ao produto com a finalidade de melhorar a estabilidade ou aceitação da forma farmacêutica. As fórmulas farmacêuticas são compostas por diferentes classes de excipientes, como diluentes, absorventes, veículos, agentes suspensores, molhantes, desagregantes, deslizantes (FERREIRA, 2009).

A maioria dos excipientes é utilizada em baixas concentrações, diante disso as reações adversas são raras. Porém, os mesmos ainda podem desencadear alguns efeitos indesejáveis, devido a intolerância, ou alergias. Na prática clínica, geralmente estas reações adversas são atribuídas, ao princípio ativo do medicamento (BALBANI, STELZER, MONTOVANI, 2006).

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

A lactose é classificada como diluente solúvel excelente, já os amidos são utilizados como diluentes insolúveis. Além do amido, outro excipiente muito utilizado é a celulose microcristalina, apresentando um poder aglutinante e desagregante (PRISTA, 1995).

Os absorventes são utilizados nas formulações com o intuito de absorver a água dos extratos, ou de fixar compostos voláteis. Este ainda servem para incorporar substâncias higroscópicas, fazendo com que a umidade atmosférica ou residual dos pós não altere essas substâncias. Os aglutinantes são utilizados em compostos que não podem se aglomerar, fazendo assim com que ocorra uma menor compressão, diminuindo força da máquina utilizada, no caso de comprimidos (PRISTA, 1995).

Os lubrificantes são substâncias que apresentam como característica evitar a aderência dos pós dos comprimidos aos cunhos da máquina de compressão, facilitando o deslizamento do granulado. Para as cápsulas, os deslizantes tem como função diminuir a ação das forças de atração das partículas, fazendo com que não ocorra a aglomeração e segregação do material (PRISTA, 1995).

Os tensoativos tem como objetivo melhorar a absorção do fármaco em relação a sua permeabilidade, aumentando a superfície com a redução do tamanho da partícula, e como consequência aumentando a solubilidade do fármaco (PRISTA, 1995).

Tabela 03 - Excipientes mais utilizados

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

Fonte: BONAMICI, 2009

Os excipiente selecionados apresentam características que tem como objetivo favorecer a solubilidade e a permeabilidade do princípio ativo, pois os fármacos pertencentes a classe IV, não apresentam estas características.

## CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade é definido como um conjunto de ações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações estabelecidas na farmacopeia, visando garantir a segurança e eficácia do consumidor (MENDES, 2000).

Para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produt

os manipulados, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, emitiu a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67/07, que dispõe os requisitos mínimos exigidos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações magistrais e oficinais, alopática e homeopáticas (ANVISA, 2007). O maior obstáculo das farmácias de manipulação, se da pela falta de credibilidade pela falta de um rígido controle de qualidade, diante disso o setor magistral vem passando por diversas

transformações, que visam os preceitos da qualidade, à gestão do processo e ao sistema de garantia de qualidade (ALMEIDA, *et al.*, 2010).

A qualidade dos medicamentos produzidos nas farmácias de manipulação, depende principalmente do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas (SILVA, 2007).

A maioria dos testes de controle de qualidade são realizados diariamente nas indústrias farmacêuticas, lote a lote, porém isto não é viável para as farmácias de manipulação, a cada preparação, pois alguns destes testes são destrutivos, o que faria que fosse necessário dobrar e até mesmo triplicar a quantidade da preparação prescrita, para que fosse necessário a realização dos mesmos. Estes testes demandam tempo e implicam em demora na entrega do medicamento ao paciente, e consequentemente, em atraso para o início do tratamento. Isto ainda exige laboratórios e equipamentos sofisticados, profissionais capacitados, acarretando grandes investimentos, o que nem sempre condiz com a realidade das farmácias magistrais (PINHEIRO, 2008).

As formas farmacêuticas orais devem atender as especificações contidas nos testes relacionados a seguir.

#### 6.7.1. Determinação de Peso médio

Este teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, cápsulas duras e moles, e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e formas farmacêuticas sólidas e semi sólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição). As pesagens devem ser feitas em balanças de sensibilidade adequada (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Após obter o peso médio, se faz necessário verificar se o peso médio se encontra dentro dos limites de variação tolerados, descritos na tabela a seguir.

Tabela 04 - avaliação de determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária

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

Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012

Segundo a Farmacopeia brasileira 2012, a tolerância é de 02 (duas) cápsulas fora dos limites especificados, no entanto, nenhuma cápsula pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Após o peso médio ainda se faz necessário calcular o Desvio Padrão Relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV). O DPR é dado em porcentagem, não podendo ultrapassar 4%.

#### 6.7.2. Identificação

Os testes de identificação permitem a verificação da identidade do material. Mesmo sendo ensaios específicos, estes não são necessariamente suficientes para estabelecer uma prova absoluta de identidade. Uma vez que não seja suficiente, se faz necessário a utilização de outros métodos como infravermelho, espectrofotometria com absorção específica, e cromatografia líquida (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

#### 6.7.3. Perfil de dissolução

O teste de dissolução é um teste utilizado pelas farmacopeias para avaliação da liberação dos fármacos a partir das formas farmacêuticas sólidas e semi sólidas (BONAMICI, 2009).

A dissolução é definida de forma simples como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvida pelo organismo. O ensaio de dissolução é o teste no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formadas durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos (CHORILLI, 2010).

Este teste possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo, e tem como objetivo demonstrar se o produto atende às exigências descritas na monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas, e outros casos que o teste seja requerido (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

O perfil de dissolução é definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido na função do tempo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

O teste de dissolução, que inicialmente era indicado para fármacos com baixa solubilidade, vem sendo hoje mais utilizado. Para a realização do teste é necessário estabelecer condições, como, tipo de agitação, volume e características do meio de dissolução, e valor de cedência do fármaco em função do objetivo terapêutico do medicamento. Para isso, é necessário considerar as características físico-químicas da

molécula e o poder discriminativo desejável para o teste. Os resultados obtidos possibilitam comparar a influência do processo de produção e das variáveis da formulação com a adequada e completa liberação do fármaco com determinado tempo (MANADAS, *et al.*, 2002).

O teste de dissolução é utilizado rotineiramente nas áreas de Controle de Qualidade, com o objetivo de demonstrar que a forma farmacêutica fabricada está de acordo com as especificações originando um produto consistente (BONAMICI, 2009).

O tempo máximo para que ocorra a dissolução de cápsulas duras de alopurinol é de 45 minutos, não podendo apresentar menos que 75% de teor da quantidade declarada (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

#### 6.7.5. Doseamento

É um ensaio que tem como objetivo quantificar o teor de substância ativa no medicamento, estabelecendo a concentração dos componentes presentes na fórmula. É um método que não pode apresentar falhas, pois a segurança e eficácia do medicamento dependem diretamente do resultado (GIL, 2010).

#### 6.7.6 Uniformidade de doses

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento, deve conter a quantidade de ativo próximo a quantidade declarada. Deste modo, o teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

O teste se aplica às formas farmacêuticas com um único ativo ou com mais de um componente ativo. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada componente ativo do produto (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

O valor máximo permitido para o valor de aceitação é de 15%

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, L. **Diluentes para cápsulas e comprimidos**. International Journal of Pharmaceutical Compounding, vol. 5, N 4, p 126-131. 2003;
- ALLEN, L. **Diluentes para cápsulas e comprimidos**. International Journal of Pharmaceutical Compounding, vol. 5, N 4, p 126-131. 2003;
- ALMEIDA, M. L. C; FILHO, A. P. N; **ANALISE DAS CAPSULAS MANIPULADAS SEGUNDO A RDC 67/2007 DA ANVISA/MS PARA GARANTIA DA QUALIDADE**. Artigo Científico, Rev. Brasileira de Farmacia, Niterói, Rio de Janeiro, 2010
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000;
- AZEVEDO, V. F; LOPES, M. P; CATHOLINO, N. M; PAIVA, E. S; ARAUJO, V. A; PINHEIRO, G. R. C; **REVISÃO CRÍTICA DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA GOTA NO BRASIL**. Artigo de Revisão. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017
- AZEVEDO, R. C. P; RIBEIRO, G. P; ARAUJO, M. B; **DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO PARA CAPTOPRIL EM CÁPSULAS MAGISTRAIS POR CLAE**. Artigo de Revisão, Rev. Brasileira de Farmácia, Alfenas, 2008
- BALBANI, A. P. S; STELZER, L. B; MONTAVANI, J. C; **EXCIPIENTES DE MEDICAMENTOS E INFORMUÇÕES DA BULA**. Artigo, Rev. Brasileira de Otorrinolaringol, 2006
- BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções**. São Paulo. Dissertação de Mestrado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2009;
- BONFILIO, R et al. **Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade**. Revista Baiana de Saúde Pública, 2010;
- BRANDÃO, M.F. **“Controle de qualidade na farmácia magistral”**, em **“Guia prático da farmácia magistral”** (A.O. Ferreira, ed.), Juiz de Fora, 2000;
- BRASIL. Consulta Pública nº 48, de 27 de Julho de 2004. **Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
- BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 1º edição, 2010;**
- BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 2º edição, 2012;**
- BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 67, de 8 de outubro de 2007. Aprova regulamento técnico sobre Boas Práticas de Manipulação**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

- CHORILLI, M; SOUZA, A. A; CORREA, F; SALGADO, H. R. N; **ESTUDO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS MEDICAMENTOS DE REFERENCIA, GENERICO E SIMILAR CONTENDO CEFALEXINA NA FORMA FARMACEUTICA CAPSULA**. Artigo Cientifico, Rev. Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada, Campinas - SP, 2010
- CRUZ, B, A; **GOTA**. Artigo Cientifico, Rev. Brasileira Reumatol, Minas Gerais, 2006
- DEZANI, A. B. **Avaliação in vitro da solubilidade e da permeabilidade da lamivudina e da zidovudina. Aplicações na classificação biofarmacêutica**. Dissertação de Mestrado. São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2010;
- FERREIRA A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2 edição, Juiz de Fora: Oesp Gráfica S.A, 845 p, 2002;
- FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 4 ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010;
- FINGER, A; JUNIOR, E. R; **ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE DIACEREÍNA**. Artigo de Revisão, Rev. Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro, 2012
- GIL, E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010;
- GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12 ed. Porto Alegre, AMGH Editora, 2012
- JÚNIOR, S. M.; ADAMS, A. I. H. **AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS DE NIFEDIPINO MANIPULADAS, EM FARMÁCIAS DE PASSO FUNDO (RS)**, Rev. Infarma, 2004.
- KALASZ, H.; ANTAL, I. **DRUG EXCIPIENTS**. Curr Med Chem. 2006.
- KARALIS, V.; MACHERAS, P.; PEER, A.; SHAH, V. **BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE: FOCUS ON PHYSIOLOGICAL FACTORS AND VARIABILITY**. Pharmaceutical Research, v.25, n.8, p.1956–1962, 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**. Brazilian J. Pharm. Sci., vol. 38, p. 375-400, 2002.
- MARION, M; CARVALHO, J. A. M; BOCHI, G. V; SANGOI, M. B; MORESCO, R. N; **ÁCIDO ÚRICO COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SÍNDROME METABÓLICA**. Artigo de Revisão, Rev. Brasileira de Farmácia, Santa Maria, 2011
- MIRANDA, L. P; CARDOSO, M, G; MORAES, A. J; **PROPOSTA DE FORMULAÇÕES PARA EXCIPIENTES-PADRÃO DE FÁRMACOS CLASSIFICADOS PELO SISTEMA DE**

**CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA.** Artigo de Revisão, Centro Universitário Triângulo, Uberlândia, 2013

NOVAES, G. S; **GOTA.** Artigo Científico, Rev. Faculdade de Ciências Médicas, Sorocaba, 2008

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

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

PETRY, R. D. **INFLUÊNCIA DE ADJUVANTES E TÉCNICAS DE ENCHIMENTO SOBRE AS CARACTERÍSTICAS FARMACÊUTICAS DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA CONTENDO TEOFILINA.** Caderno de farmácia. Porto Alegre, RS. Vol. 14, n. 1/2 (jan./dez. 1998), p. 13-19, 1998.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **TECNOLOGIA FARMACEUTICA.** 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.. **FARMACOLOGIA.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2007

SANTOS, F. D. **GOTA: UMA REVISÃO.** Artigo de Revisão. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016

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

TERRY, L. S; **MANUAL DE FARMACOTERAPIA.** 9. ed. Porto Alegre. AMGH Editora, 2016

VILANOVA, J. C. O; OREFICE, R. L. **APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DE POLÍMEROS.** Artigo científico, UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerias,

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

### 3. ARTIGO

#### **INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE ALOPURINOL 100 mg**

Poliana Potrich <sup>1</sup>, Giovane Douglas Zanin <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Farmácia, Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz - FAG,  
Cascavel - PR, BRASIL

<sup>2</sup> Docente do curso de Farmácia, Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz - FAG,  
Cascavel - PR, Brasil

**RESUMO** As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas, e em seu processo de manipulação é necessário uma boa seleção de excipientes para que apresente uma boa biodisponibilidade garantindo sua eficácia terapêutica. O alopurinol é um medicamento eficaz para o tratamento da gota, que apresenta baixa solubilidade e permeabilidade, deste modo ocasiona baixa absorção do fármaco. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência dos excipientes no perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de alopurinol 100 mg. Foram manipuladas cinco formulações com diferentes concentrações de excipientes. Os testes realizados foram peso médio, desintegração, teor, uniformidade de conteúdo e perfil de dissolução. Os resultados obtidos para peso médio, desintegração, teor, uniformidade de conteúdo, se encontram dentro do preconizado pela farmacopeia brasileira. O perfil de dissolução apresentou melhor desempenho nas fórmulas que apresentam lactose e lauril sulfato de sódio em suas composições.

**UNITERMOS** Gota, biodisponibilidade, controle de qualidade.

---

\* Correspondências: Poliana Potrich. Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz - FAG,  
Avenida das Torres, 500, Cascavel, Paraná. E-mail: [pole\\_potrich@hotmail.com](mailto:pole_potrich@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

A gota é uma doença que se caracteriza pelo acúmulo de cristais de urato monossódico (UM) no tecido sinovial, articulações, ossos e pele. O ácido úrico é o produto final da degradação de purinas. O aumento do UM em indivíduos com gota pode resultar em sua produção excessiva ou em sua secreção reduzida. As crises de gota caracterizam-se por dores fortes de início rápido, edema e inflamação. Em geral as crises são monoarticulares, acometendo tornozelos, joelhos, punhos, e dedos das mão. As articulações acometidas ficam eritematosas, quentes e edemaciadas, febre e leucocitose são comuns (TERRY, 2016).

Uma alternativa para o tratamento é a utilização de alopurinol, que por sua vez é uma droga uricostática, cuja ação se faz pela inibição da enzima xantino-oxidase que age em hipoxantina e xantina transformando-as em ácido úrico (MARION, et al., 2011)

A biodisponibilidade é um dos fatores que determinam a eficácia clínica de um fármaco, dependendo diretamente das propriedades de solubilidade e permeabilidade do mesmo. O alopurinol pertence à classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentando baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade intestinal, ocasionando uma baixa na biodisponibilidade, dificultando a absorção do medicamento (DEZANI, 2010).

As cápsulas são uma forma farmacêutica sólida onde o princípio ativo e os excipientes são contidos em um invólucro solúvel, duro ou mole, de diversas formas e tamanhos, normalmente tendo apenas uma dose do fármaco (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Desta forma a grande maioria dos fármacos administrados em cápsulas necessita do uso de excipientes para homogeneidade do enchimento da cápsulas. Os excipientes são adicionados as formulações com o objetivo de fornecer determinadas propriedades funcionais, como o fluxo, estabilidade, e controlar a velocidade de liberação (KALASZ, et al., 2006).

Os excipientes anteriormente vistos como substâncias simples, utilizadas apenas para facilitar a administração, hoje são considerados como principais constituintes que garantem melhor desempenho, segurança, e efeito terapêutico (VILLANOVA, et al., 2009).

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

Um dos testes de qualidade é o perfil de dissolução, utilizado pelas farmacopeias para avaliação da liberação dos fármacos, ou seja sua biodisponibilidade, a partir das formas farmacêuticas sólidas e semi solidas. A dissolução é definida de forma simples como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvida pelo organismo (BONAMICI, 2009; CHORILLI, 2010).

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

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para o presente estudo, foram desenvolvidos 5 (cinco) diferentes mix de excipientes para utilização na manipulação de capsulas de alpurinol na dose terapêutica de 100 mg, as quais foram denominadas F1, F2, F3, F4, F5, conforme Tabela 1.

O processo de encapsulação foi realizado pelo método volumétrico utilizando cápsulas de gelatina branca nº 3. Os valores de massa do fármaco e de excipientes foram calculados para obtenção de 120 cápsulas por amostra.

Tabela 01 - Descrição das formulações de cápsulas de alopurinol 100 mg.

| Formulação | Componente     | Função                  | Quantidade |
|------------|----------------|-------------------------|------------|
| F1         | Lactose        | Diluyente               | q.s.p      |
|            | Lauril         | Agente Molhante         | 1%         |
|            | Aerosil        | Deslizante              | 1%         |
| F2         | Lactose        | Diluyente               | q.s.p      |
|            | Lauril         | Agente Molhante         | 4%         |
|            | Aerosil        | Deslizante              | 1%         |
| F3         | Amido          | Diluyente               | q.s.p      |
|            | Lauril         | Agente Molhante         | 1%         |
|            | Aerosil        | Deslizante              | 1%         |
| F4         | Amido          | Diluyente               | q.s.p      |
|            | Lauril         | Agente Molhante         | 4%         |
|            | Aerosil        | Deslizante              | 1%         |
| F5         | Amido          | Diluyente               | q.s.p      |
|            | Talco          | Lubrificante            | 3%         |
|            | Aerosil        | Deslizante              | 1%         |
|            | Celulose micro | Diluyente/desintegrante | 10%        |

Fonte: Autor

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Centro Universitário FAG utilizando como referência o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira para os testes de peso médio, e a Farmacopeia Brasileira 5ª edição para os testes de desintegração, doseamento, uniformidade de conteúdo, e perfil de dissolução.

A determinação de peso foi realizado empregando o método para cápsulas magistrais, pesando-se individualmente 10 unidades de cápsulas manipuladas de alopurinol em balança analítica Shimadzu AY220 (FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

O teste de desintegração foi realizado em desintegrador Electrolab ED-2L, utilizando 6 (seis) cápsulas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Para a análise de doseamento e perfil de dissolução inicialmente, foi confeccionado uma curva padrão de Alopurinol em Ácido Clorídrico 0,1 M a partir de uma solução mãe contendo 1 mg/mL, nas concentrações de 0,002%, 0,001%, 0,0005% e 0,00025% resultando em um  $R^2 = 0,9999$ .

Assim, foram pesadas e pulverizadas 20 cápsulas com pó equivalente a 0,1 gramas de Alopurinol, foi lido em espectrofotômetro Gehaka UV 340G a um comprimento de onda de 250 nm.

Na uniformidade das doses unitárias, o método empregado foi o uniformidade conteúdo de acordo com o especificado na monografia, utilizando para isto o doseamento do conteúdo individual de 10 cápsulas e calculando o valor de aceitação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

O teste de dissolução foi realizado com auxílio de pás empregados como dispositivos de agitação, a 75 rpm durante 45 minutos, retirando alíquotas do meio de dissolução nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 e 45 minutos, a leitura das absorbâncias foi realizada em espectrofômetro UV a 250 nm.

Os demais resultados obtidos foram submetidos à análise de estatística dos parâmetros de média, desvio padrão (s) e coeficiente de variação (C.V).

## RESULTADO E DISCUSSÃO

### PESO MÉDIO

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

| AMOSTRA | MÉDIA (mg) | s (mg) | C.V (%) |
|---------|------------|--------|---------|
| F1      | 165,14     | 1,01   | 0,61    |
| F2      | 112,87     | 0,27   | 0,22    |
| F3      | 112,87     | 1,36   | 1,21    |
| F4      | 115,75     | 1,43   | 1,24    |
| F5      | 190,3      | 0,77   | 0,40    |

Tabela 02: Peso médio, Desvio Padrão (S), e Coeficiente de Variação (C.V) das formulações.

Segundo o formulário nacional, o limite de variação para o teste de peso médio de cápsulas duras com peso menor que 300 mg é de  $\pm 10\%$ , e o coeficiente de variação não deve ser maior que 4%.

Pode-se observar que o processo de encapsulamento das amostras foi eficiente uma vez que todas as amostras atenderam as especificações, com destaque para o C.V que apresentou baixos valores. Este expressa a relação percentual da estimativa do desvio padrão com a média dos valores obtidos (ANDERSON, 2005)

As análises para determinação de peso médio constituem um parâmetro importante para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação, pois visa informar a homogeneidade por unidade do lote, identificando a ineficiência da técnica de manipulação utilizada. A não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto (ZARBIELLE, et al., 2007).

Azevedo et al., (2008), avaliou a qualidade de cápsula manipuladas em farmácias magistrais de captopril 25 mg na cidade de Erechim, e verificaram que as três amostras apresentaram resultados satisfatórios para o ensaio de peso médio.

Salamon (2011), avaliou o controle de qualidade cápsulas de venlafaxina manipuladas em farmácias magistrais de Porto Alegre, e verificou que das três farmácias apenas a farmácia C apresentou resultados condizentes com o preconizado pelo formulário nacional. Para Lachman et al., os pesos em inconformidade com as especificações podem apresentar a dosagem incorreta, levando a falha terapêutica ou superdosagem.

## DESINTEGRAÇÃO

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

| AMOSTRA | DESINTEGRAÇÃO | S (seg) | C.V (%) |
|---------|---------------|---------|---------|
| F1      | 1m27s         | 2,84    | 3,72    |
| F2      | 1m33s         | 2,54    | 3,18    |
| F3      | 1m27s         | 3,68    | 4,83    |
| F4      | 1m23s         | 2,03    | 2,75    |
| F5      | 1m43s         | 2,72    | 3,17    |

Tabela 03: Tempo de desintegração das cápsulas de Alopurinol, Desvio Padrão (S), e Coeficiente de Variação (C.V) das formulações.

O teste de desintegração, consiste em uma análise *in vitro* que simula o tempo necessário para que a cápsula se desintegre, liberando o princípio ativo para que possa ser absorvido, e esteja biodisponível ao organismo (ANSEL, et al., 2000).

Em estudo realizado por Paulo et al., (2011), verificou-se amostras de amoxicilina, se obteve valores de desintegração acima de 10 min, apresentando que as quatro amostras foram aprovadas, pois estavam de acordo com o que preconiza a Farmacopeia Brasileira. Já Menossi (2012), em seu estudo sobre qualidade de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias magistrais no município de Ariquemes, apresentou que as três farmácias analisadas apresentaram que todas as cápsulas estavam desintegradas em 45 minutos, estando aprovadas.

#### DOSEAMENTO (TEOR)

O teste de doseamento é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação (ZARBIELLI, 2006).

| AMOSTRA | MÉDIA (%) | S(%) | C.V(%) |
|---------|-----------|------|--------|
| F1      | 95,81     | 1,26 | 1,3    |
| F2      | 98,78     | 3,60 | 3,65   |
| F3      | 97,23     | 2,37 | 2,43   |
| F4      | 96,68     | 1,25 | 1,29   |
| F5      | 99,35     | 2,09 | 2,10   |

Tabela 04: Teor de princípio ativo expresso em porcentagem, Desvio Padrão (S); Coeficiente de variação (C.V).

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) o doseamento de princípio ativo de alopurinol pode variar entre 92,5% a 107,5%. Ao verificar a tabela nota-se que os valores estão variam entre a 95,81% e 99,35%, deste modo todas as amostras estão aprovadas no teste.

O teste de doseamento avalia se a quantidade expressa do princípio ativo está dentro ou fora das especificações, pois teores de princípio ativo fora da quantidade declarada podem causar problemas ao paciente, como intoxicações por doses exageradas ou a ineficácia terapêutica em doses muito baixas comprometendo o quadro clínico do paciente (ALVES, et al., 2012).

Em estudo realizado por Aglio (2016), que avaliou a qualidade de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais de hidroclorotiazida 25 mg, que analisou amostras de três farmácias, somente a farmácia 3 apresentou teor dentro dos limites (93,3%), os autores explicam que o baixo teor de princípio ativo nas formulações 1 e 2 (91,1 e 92,1,

respectivamente) podem estar relacionados principalmente à pesagem inexata do princípio ativo e à mistura não homogênea dos pós.

O uso de medicamento com concentrações fora da quantidade preconizada pode oferecer riscos a saúde do paciente, como falhas na terapêutica em casos de dosagens baixas e intoxicações devido a doses elevadas, afetando o quadro clínico do paciente (PEIXOTO et al., 2005).

#### UNIFORMIDADE DE DOSE UNITARIA

Segundo a Farmacopeia Brasileira para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter princípio ativo próximo a quantidade declarada. Deste modo, todas as cápsulas analisadas estão entre 98 a 104% e com um coeficiente de variação menor que 2%.

|              | <b>F1(%)</b> | <b>F2(%)</b> | <b>F3(%)</b> | <b>F4(%)</b> | <b>F5(%)</b> |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>1</b>     | 97,98        | 104,04       | 102,96       | 96,68        | 97,25        |
| <b>2</b>     | 98,96        | 103,96       | 103,50       | 99,67        | 97,35        |
| <b>3</b>     | 96,53        | 104,21       | 102,69       | 99,59        | 99,54        |
| <b>4</b>     | 97,90        | 103,70       | 101,70       | 99,42        | 98,45        |
| <b>5</b>     | 97,69        | 103,96       | 100,08       | 99,85        | 97,35        |
| <b>6</b>     | 100,9        | 103,87       | 101,34       | 100,02       | 99,54        |
| <b>7</b>     | 98,78        | 104,13       | 101,34       | 100,02       | 99,45        |
| <b>8</b>     | 98,59        | 103,87       | 101,25       | 97,11        | 97,35        |
| <b>9</b>     | 100,77       | 103,96       | 101,99       | 98,31        | 99,15        |
| <b>10</b>    | 98,58        | 103,96       | 101,52       | 99,76        | 99,79        |
| <b>Média</b> | 98,66        | 103,90       | 101,83       | 99,04        | 98,92        |
| <b>C.V</b>   | 1,33         | 0,23         | 0,97         | 1,23         | 1,16         |
| <b>V.A</b>   | 0,35         | 2,95         | 2,68         | 0,46         | 0,20         |

Tabela 05: Uniformidade de doses unitária. C.V: Coeficiente de variação; V.A: Valor de aceitação.

O valor máximo permitido para o valor de aceitação é de 15,0. Deste modo, todas as amostras encontram-se aprovadas no teste.

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do ativo próxima a quantidade declarada. A variação da uniformidade, pode ser atribuída a falta de padronização da técnica, que

envolve processos como: mistura, processo de encapsulação, densidade dos pós e tamanho das partículas (DEFÁVERI, et al., 2012)

Mesmo que as cápsulas apresentem um peso uniforme, isso não garante que tenham a mesma dose, pois o processo de mistura pode não ser homogêneo (BARQUETTE et al., 2017).

Um estudo realizado por Silva et al., (2014) analisou o ensaio de uniformidade de doses, em cápsulas de ibuprofeno de três diferentes farmácias magistrais e obteve que todas as amostras estavam em conformidade com as especificações da farmacopeia.

## PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende de sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal (SCHESHOWITSCH, et al., 2007)

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

Na tabela e no gráfico abaixo estão expressos os resultados obtidos.

| <b>Tempo</b> | <b>F1</b> | <b>F2</b> | <b>F3</b> | <b>F4</b> | <b>F5</b> |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>0sem</b>  | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         |
| <b>5m</b>    | 31,35%    | 42,65%    | 26,3%     | 35,87%    | 20,44%    |
| <b>10m</b>   | 43,93%    | 47,84%    | 34,3%     | 44,01%    | 35,06%    |
| <b>15m</b>   | 48,01%    | 52,39%    | 44,32%    | 49,88%    | 40,81%    |
| <b>20m</b>   | 53,23%    | 54,72%    | 51,93%    | 53,46%    | 46,67%    |
| <b>25m</b>   | 57,53%    | 60,73%    | 56,37%    | 57,53%    | 50,51%    |
| <b>30m</b>   | 63,41%    | 65,81%    | 61,72%    | 63,19%    | 58,97%    |
| <b>35m</b>   | 66,30%    | 68,21%    | 66,43%    | 68,46%    | 63,59%    |
| <b>40m</b>   | 71,93%    | 74,48%    | 71,35%    | 73,75%    | 69,21%    |
| <b>45m</b>   | 77,72%    | 82,5%     | 77,94%    | 81,22%    | 75,88%    |

Tabela 05: Concentrações perfil de dissolução

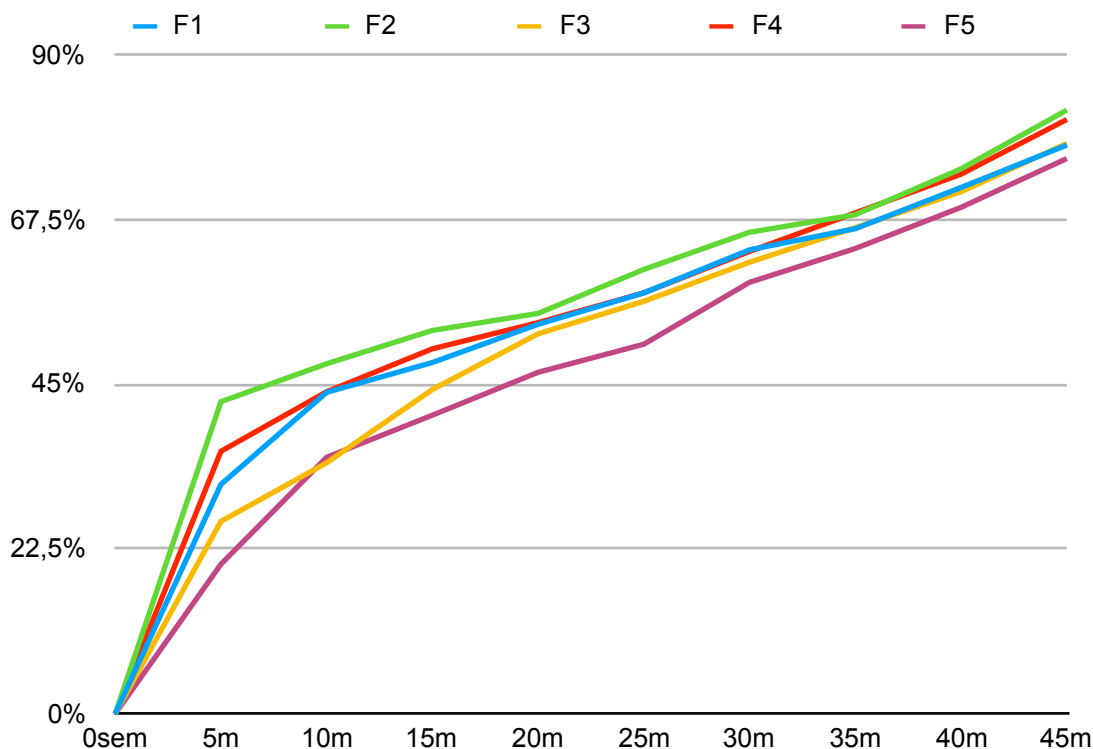


Gráfico 01: Perfil de dissolução: concentração de alopurinol (%) versus tempo em minutos.

A escolha dos excipientes, podem alterar a degradação e dissolução do medicamento podendo afetar diretamente a biodisponibilidade expressa pela quantidade de fármaco absorvido e velocidade de absorção (PEIXOTO, et al., 2005).

As amostras F1, F2, F3, e F4 apresentam em sua composição agente molhante (lauril sulfato de sódio) em maior quantidade que a amostra F5, que segundo Ashford (2005), melhora a liberação de fármacos pouco solúveis. Isso tende a ocorrer pois o tensoativo apresenta capacidade de reduzir a tensão interfacial sólido/líquido, permitindo que o meio molhe o sólido de forma mais eficiente, contribuindo para dissolução do fármaco.

Em estudo realizado por Pereira et al., (2007) que analisou cápsulas três diferentes formulações de Piroxicam 20 mg, foi observado que houve diferença na velocidade de dissolução e na quantidade máxima liberada, os autores explicam que estes fatos podem estar relacionados aos excipientes utilizados.

As formulações F2 e F4 apresentaram os melhores resultados no teste, pois apresentam em sua composição lauril sulfato de sódio e amido, respectivamente, a amostra F2 ainda apresenta lactose como diluente em sua formulação, que possui elevada hidrossolubilidade, e auxilia no processo de dissolução. Já o amido, utilizado como excipiente na amostra F4, atua como um diluente e desagregante, causando grande impacto positivo na dissolução. (GIL, 2007; AZEVEDO, 2007)

A presença de tensoativos (lauril sulfato de sódio) em uma formulação, pode facilitar a dissolução de fármacos pouco solúveis em água pois reduz a tensão interfacial sólido/líquido. Os diluentes, como amido, lactose, e celulose microcristalina, podem aumentar ou diminuir a taxa de dissolução do fármaco conforme suas próprias características físico-químicas (ASHFORD, 2005)

Pode-se dizer que se o processo de dissolução do princípio ativo for rápido, a velocidade em que o fármaco começa a ser absorvido também é. Sendo assim, quando a dissolução for lenta, o processo de absorção é limitante (BONAMICE, 2009).

O alopurinol pertence à classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentando baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade intestinal, por isso o medicamento acaba se tornando de difícil absorção. A utilização do lauril sulfato de sódio influenciou positivamente na dissolução das amostras, uma vez que as amostras F2 e F4 com maior quantidade deste excipiente, obtiveram uma maior quantidade dissolvida em todos os tempos analisados.

Em um estudo realizado por Sanguinete et al., (2015), utilizando cápsulas de sibutramina manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte, apresentou em seu estudo que os excipientes utilizados nas cápsulas, como amido de milho e celulose microcristalina não influenciaram no perfil de dissolução, pois a sibutramina faz parte classe I, do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, que apresenta alta solubilidade e alta permeabilidade, assim as amostras das três farmácias foram aprovadas.

Chorilli et al., (2010), executou em seus estudo com um lote de três medicamentos de diferentes marcas de Cefalexina 500 mg, sendo um referência, um similar e um genérico, sendo todos aprovados ao fim do teste de perfil de dissolução.

As formas farmacêuticas sólidas necessitam passar pelo teste de dissolução, por isso é de grande importância à análise das características do fármaco e dos excipientes durante a fase de desenvolvimento da formulação, uma vez que a dissolução do fármaco pode ser afetada diminuindo sua biodisponibilidade (STORPIRTIS et al., 2004).

A realização do perfil de dissolução pode ajudar durante o processo de desenvolvimento de um medicamento, ajudando a estabelecer a cinética de liberação. Os resultados obtidos por diversos autores demonstram que a avaliação de um único ponto em um só intervalo de tempo, não é suficiente para caracterizar a liberação de um fármaco, tornando-se necessário a criação de um perfil de dissolução (CASTRO, et al 2005).

## CONCLUSÃO

Com relação aos resultados apresentados para os testes de peso médio, desintegração, uniformidade de doses unitárias, perfil de dissolução e teor, todas as amostras se apresentaram de acordo com o preconizado na farmacopeia brasileira.

Na avaliação do perfil de dissolução verificou-se que as amostras F2 e F4 obtiveram além das maiores quantidades dissolvidas 82% e 81% respectivamente, também os maiores valores para cada um dos tempos analisados.

Desta forma, pode se concluir que o excipiente lauril sulfato de sódio utilizado na concentração de 4 % influenciou positivamente o perfil de dissolução de cápsulas magistrais de alopurinol 100 mg.

O estudo demonstra a importância da escolha dos excipientes no desenvolvimento de cápsulas magistrais, uma vez que podem influenciar a dissolução do fármaco que é um fator essencial para uma resposta terapêutica adequada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGLIO, T. C; **Determinação de peso médio, desintegração e teor de cápsulas de hidroclorotiazida manipuladas em farmácias magistrais de Juiz de Fora - MG.** Dissertação - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora - MG. 2016

ALVES, M. C; VAZ, U.P; FERREIRA, A. O; BRANDÃO, A. F. **Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução.** Rev.Bras. Farm. 93(4): 487-492, 2012

ANSEL, H.C., N.G. POPOVICH & L.V. ALLEN JR. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6 ed., Ed. Premier, São Paulo, 2000;

ASHFORD, M. **Biodisponibilidade – fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica.** In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 17, p. 261-262;

AZAVEDO, R. C. P; RIBEIRO, G. P; ARAUHO, M. B; **Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE.** Rev. Bras. Farm. 2008.

BARQUETTE, B. C; **Avaliação da uniformidade de peso e de doses de ranitidina em cápsulas magistrais.** Rev. Infarma. v 29 e. 2 a. 2017

CASTRO, W. V.; OLIVEIRA, M.A.; NUNAN, E.A.; CAMPOS, L.M.M. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastroresistentes de diclofenaco sódico 50 mg comercializados no Brasil. Rev. Bras. Farm., 86(1): 45-50, 2005.

CHORILLI, M; SOUZA, A. A; CORREA, F; SALGADO, H. N; **Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula.** Rev. Bras. Farm. 2010

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

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

KOHLER, F. et al. **Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares.** Rev. Bras. Farm., 90(4): 309-315, 2009.

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

MENOSSE, P. C; **Ensaio de qualidade da matéria-prima e cápsulas de captopril manipuladas em farmácias no município de Ariquemes-RO.** Dissertação, Faculdade de Educação e Meio ambiente - FAEMA, Ariquemes, RO, 2012.

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

NASCIMENTO, G. O. R; CAMARGO, E. E. S; **Avaliação da uniformidade de conteúdo do captopril, em cápsulas e comprimidos comercializados em farmácias e drogarias de Votuporanga, SP, Brasil.** Rev. Infarma Cien. Farma, 2015

PIRES, M. G. T; ASSIS, L. L; GOMES, C. L. A; CARDOSO, L. N; FRANCO, M. Q; **Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêuticas contendo Carvedilol.** Rev. Conexão Ciência, 2016.

PAULO, G. D; MAZZUCO, A. P; RODOLPHO, J. C; **Estudo comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtidas de algumas farmácias magistrais.** Rev. Bras. Multidisciplinar, 2011.

SALAMON, B. F; **Controle de qualidade de cápsulas de cloridrato de venlafaxina manipuladas em farmácias magistrais de Porto Alegre - RS.** Dissertação, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

SANGUINETE, G. H; CAMPOS, I P; **Qualidade de cápsulas de sibutramina manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte, MG, Brasil.** Revista Infarmacia farmaceuticas. v27, 2015

SILVA, F. J; RODRIGUES, M. H; FREITAS, T. M; PINTO, M. V; **Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300 mg.** Rev. Faculdade Montes Belos (FMB), v. 7, n° 1, 2014, p (151-162), 2014.

SCHESHOWITSCH, K. S; CRUZ, A; SILVA, M. A. S; STULZER, H. K; **Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissolução de Cápsulas Manipuladas de Piroxicam.** Rev. Latina Americana de Farmácia, 2007.

ZARBIELLE, G. M; MACEDO, S; MENDEZ, A. L. **Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS).** Infarma. V.19, no 1/2, 2007.

## **ABSTRACT**

The capsules are solid pharmaceutical forms, and in their handling process a good selection of excipients is required to have a good bioavailability ensuring their therapeutic efficacy. Allopurinol is an effective drug for the treatment of gout, which has low solubility and permeability, thereby causing low drug absorption. The objective of this study was to evaluate the influence of the excipients on the dissolution profile of manipulated capsules of allopurinol 100 mg. Five formulations with different concentrations of excipients were handled. The tests performed were mean weight, disintegration, content, content uniformity and dissolution profile. The results obtained for average weight, disintegration, content, content uniformity, are within the one recommended by the Brazilian pharmacopoeia. The dissolution profile presented better performance in the formulas that present lactose and sodium lauryl sulfate in their compositions.

**UNITERMOS** Gout, bioavailability, quality control.

#### 4. NORMAS DA REVISTA CIENTIFICA

A REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACEUTICAS/*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 valiação quanto ao interesse. Ressalta-se a necessidade de se incluir visão crítica dos autores, inserindo os seus trabalhos no tema e avaliando em relação ao estado de arte no País. Notas Prévias relativas a novas metodologias e resultados parciais, cuja originalidade justifique a publicação rápida. Nesse caso, o limite é de 2.000 palavras, excluindo-se tabelas, figuras e referências. Pode-se incluir, no máximo, uma figura, tabela e 10 referências. Resenhas elaboradas por especialistas segundo sugestão da Comissão de Publicações. Suplementos temáticos e aqueles relativos a eventos científicos podem ser publicados mediante aprovação prévia da Comissão de Publicações. Os trabalhos elaborados por especialistas nacionais e estrangeiros podem ser apresentados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Devem ser originais e inéditos e destinar-se exclusivamente à REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/ *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.

#### ESCOPO E POLÍTICA

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

## FORMA E PREPARAÇÃO DE MANUSCRITOS

### INSTRUÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

#### ESTRUTURA DOS ORIGINAIS

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

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

**Unitermos:** devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6 (seis) unitermos. Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

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

**Resultados e Discussão:** deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado. Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto. Resumo em inglês (ABSTRACT): deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

**Unitermos em inglês:** devem acompanhar os unitermos em português. Agradecimentos: devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

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

## APRESENTAÇÃO DOS ORIGINAIS

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

### Informações adicionais

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

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

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

**ENVIO DE MANUSCRITOS**

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

E-mail: [rbcf@edu.usp.br](mailto: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