



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO ASSIS GURGACZ

PABLO VINÍCIUS VIEIRA MATOS

**QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE FUROSEMIDA 40 mg OBTIDAS
EM FARMÁCIAS DE CASCAVEL-PR**

Cascavel

2021

PABLO VINÍCIUS VIEIRA MATOS

**QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE FUROSEMIDA 40 mg OBTIDAS
EM FARMÁCIAS DE CASCAVEL-PR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade Assis Gurgacz, FAG, Curso de
Farmácia.

Prof. Orientadora: Ana Cláudia C. S. Reis.

Prof. Co-Orientador: Claudinei Mesquita da
Silva.

Cascavel

2021

**QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE FUROSEMIDA 40 mg OBTIDAS
DE FARMÁCIAS DE CASCAVEL-PR**

PABLO VINÍCIUS VIEIRA MATOS

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz-FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação da professora Ms. Ana Cláudia C. S. Reis e do professor Dr. Claudinei Mesquita da Silva, tendo sido _____ com nota _____ na data de 13 de setembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador

Avaliador 1

Avaliador 2

Cascavel-PR, 13 de Setembro de 2021.

AGRADECIMENTOS

À toda minha família por sempre me fornecerem o suporte necessário e me apoiarem em todos os momentos.

A Deus por permitir ter saúde e sabedoria para não desistir apesar de todos os desafios.

Sou grato a todos os professores que fizeram parte deste processo de aprendizagem, em especial aos professores Ana Cláudia Reis e Claudinei Mesquita que me orientaram neste projeto.

Ao professor Giovane por se dispor a esclarecer as dúvidas quanto aos ensaios.

Agradeço aos colegas amigos;

Madson pelo apoio e ajuda.

José Paulo por se dispor a ajudar nos ensaios.

E a Maria Jakeline pelo incentivo e ajuda em todo esse trabalho.

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA	5
1.1 UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS	5
1.2 IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS	5
1.3 TESTE DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS	6
1.4 UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA FUROSEMIDA	7
1.5 CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA	8
2. REFERÊNCIAS	11
ARTIGO	12
ANEXOS 1: NORMAS DA REVISTA	26
ANEXOS 2: RELATÓRIO DOC X WEB	32

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

As farmácias de manipulação atualmente representam uma parcela significativa do mercado de medicamentos no Brasil. Entretanto, este setor ressurgiu no final da década de 1980 no país, após uma queda expressiva desde a década de 1950, quando houve a expansão das indústrias farmacêuticas. (BONFILIO et al, 2010).

Com a aprovação da lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que estabelece os medicamentos genéricos no Brasil, abriu portas para a manipulação de apresentações antes disponíveis somente em formulações industrializadas. Este fato impulsionou o crescimento do setor que passou a oferecer uma possibilidade de individualização de dosagens e prescrições. (SILVA; FILHO; MENDONÇA, 2006)

Este aumento na utilização de medicamentos manipulados gerou uma maior preocupação pelas autoridades vigentes frente a garantia da qualidade destes produtos. Em 2000, foi publicada a primeira regulamentação específica ao setor magistral, a RDC Nº 33, com o objetivo de aprovar o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias. (BONFILIO et al, 2010).

Atualmente o setor magistral dispõe da RDC 67 de 2007 que determina todos os padrões de qualidade exigidos na produção e garantia da qualidade em farmácias de manipulação. Porém, ainda não é possível realizar todos os ensaios de controle de qualidade exigidos às indústrias farmacêuticas, pois tornaria inviável tendo em vista as discrepâncias em relação às condições financeiras e estruturais. (BONFILIO et al, 2010).

1.2 IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

O desenvolvimento tecnológico e o aumento das alternativas terapêuticas, como os medicamentos genéricos, similares e manipulados, tem aumentado a oferta e o acesso à população. Nesse contexto, é necessário assegurar efetividade, segurança e qualidade no uso dos medicamentos comercializados. (SILVA et al, 2017)

Para as formas farmacêuticas sólidas são exigidos testes específicos pelas indústrias, como friabilidade e dureza para comprimidos, bem como desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de doses unitárias, para comprimidos, capsulas e drágeas. (SANTOS, 2013).

Nas farmácias de manipulação não é possível realizar todos estes ensaios, tendo em vista que geralmente não apresentam estrutura física apropriada, bem como a individualidade entre as formulações produzidas torna inviável um controle de qualidade tão rígido como na indústria. (BONFILIO et al, 2010).

Entretanto, a RDC 67/2007 e o formulário da Farmacopeia Brasileira 6 Edição trazem especificações quanto ao controle de qualidade de cápsulas magistrais, como peso médio, teor teórico de cápsulas, etc. Estes testes buscam garantir que não há variação significativa de teor entre as cápsulas individuais, porém, dependem do controle de qualidade realizado pelos fornecedores das matérias primas para assegurar qualidade quanto ao teor de ativo presente.

1.3 TESTE DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

O ensaio de dissolução demonstra o desempenho in vitro de produtos que dependem de absorção. O medicamento é submetido a um equipamento específico a este teste, o dissolutor. É utilizado na indústria para indicar a semelhança entre medicamentos similares e genéricos em relação ao de referência, prever a biodisponibilidade, avaliar possíveis impactos in vivo de alterações pós-registro, detectar mudanças durante o estudo de estabilidade, avaliar a reprodutibilidade lote a lote dentro do controle de qualidade e isentar alguns medicamentos do estudo de bioequivalência (BRASIL, 2019).

Fármacos administrados por via oral dependem de fatores intrínsecos para apresentarem absorção satisfatória pelo trato gastrointestinal (TGI), estes fatores incluem lipossolubilidade, coeficiente de partição óleo/água, peso molecular e solubilidade em meio aquoso. Os excipientes empregados nas formulações podem influenciar na estabilidade, solubilidade, e consequentemente na absorção e biodisponibilidade dos fármacos, assim tendo impacto direto na eficácia terapêutica em formulações que necessitem de absorção e efeito sistêmico pela droga. Por este motivo, os excipientes empregados tanto em cápsulas como em comprimidos, devem ser criteriosamente selecionados. (BARBOSA, 2017).

O teste de dissolução é utilizado como uma forma de avaliar a biodisponibilidade oral de medicamentos, através de um aparelho dissolutor e meios de dissolução que simulam as condições fisiológicas. Consiste em hastes que produzem um movimento rotacional que ajudam na solubilização do medicamento, que fica imerso no fundo das cubas, que estão com o devido meio de dissolução apropriado para cada fármaco. Após certos períodos de tempo estipulados, deve-se coletar alíquota do meio e proceder com análises de teor do princípio ativo dissolvido.

Com estes valores, pode-se construir uma curva de porcentagem de fármaco dissolvido por tempo. (FARMACOPEIA BRASILEIRA 6ª EDIÇÃO, 2019).

Perfis de dissolução que apresentem semelhança, são um indicativo de bioequivalência entre formulações do mesmo fármaco. Existem parâmetros matemáticos que buscam avaliar a semelhança entre dissoluções de diferentes formulações, entre estes, os Fatores de diferença (f1), similaridade (f2), e Eficiência de dissolução (ED). (FARMACOPEIA BRASILEIRA 6ª EDIÇÃO, 2019).

1.4 UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA FUROSEMIDA

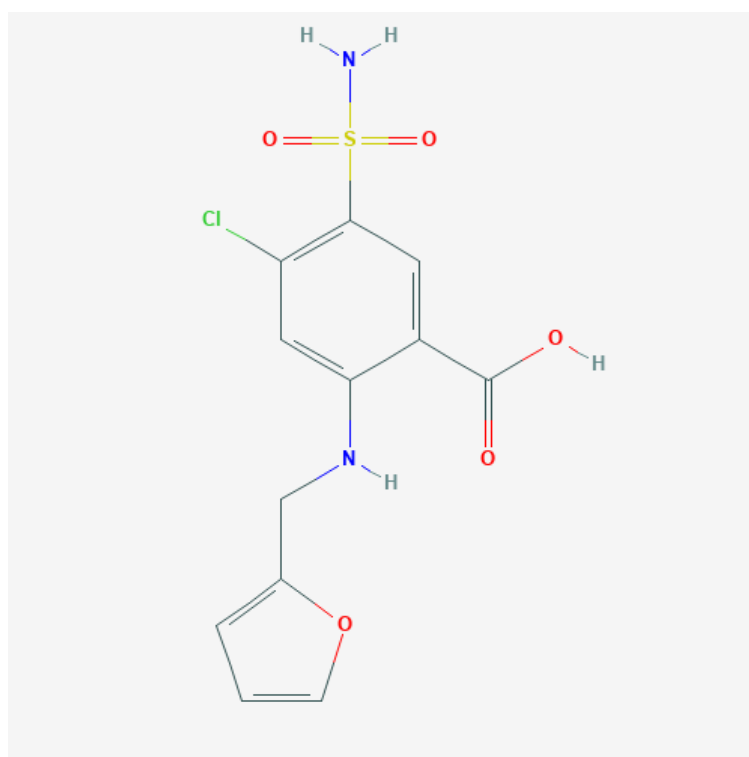


Figura 1: Estrutura química da Furosemida. Obtido de PubChem. Acesso em 08/06/2021 <
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Furosemide>>

Os diuréticos de alça apresentam alta potência, atuam na porção ascendente da alça de Henle dos néfrons, causando forte depleção de sódio e potássio. No Brasil a Furosemida é a principal representante dessa classe em uso. (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

A furosemida tem como mecanismo de ação o bloqueio do sistema de cotransporte de sódio, potássio e cloreto ($\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$) que se localiza na membrana do lúmen do ramo espesso ascendente da alça de Henle nos néfrons. A sua ação diurética resulta da inibição da reabsorção de sódio por esse sistema, causando aumento no volume urinário e diminuição da volemia. (RANG et al, 2016). Através desse mecanismo também se justifica o efeito adverso

característico deste fármaco, que é a hipocalemia (depleção de potássio plasmático), que pode resultar em aumento de toxicidade de vários fármacos (por exemplo digoxina e antiarrítmicos de classe III), bem como contrações musculares involuntárias, mialgias e arritmias. (RANG et al, 2016) (PIROZZI et al, 2012).

O efeito farmacológico da furosemida tem início em aproximadamente 15 minutos após a administração por via intravenosa e dentro de 1 hora após administração oral. O fármaco apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas (mais de 98%), principalmente à albumina. (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2019).

Os empregos clínicos da furosemida abrangem desde edemas a controle de crises hipertensivas. O efeito anti-hipertensivo da furosemida se deve ao aumento da excreção de sódio, que causa menor reabsorção de água e, conseqüentemente, diminuição do volume sanguíneo. Esses mecanismos cursam com a diminuição da resposta dos músculos lisos vasculares frente ao estímulo vasoconstritor. (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2019).

O uso deste medicamento no tratamento de edema agudo pulmonar decorrente de insuficiência cardíaca, tem por objetivo diminuir o volume plasmático e conseqüentemente a pré-carga cardíaca, que é a quantidade de volume sanguíneo que chega ao coração. (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Diuréticos de alça são eficazes também em quadros de insuficiência cardíaca onde a taxa de filtração glomerular se encontra em até 5 ml/min, onde se mostram efetivos mesmo em déficit da função renal, quando não é possível o emprego de outros diuréticos, como os tiazídicos. (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Um estudo clínico fatorial realizado por Felker et al, buscou avaliar a dosagem mais efetiva de furosemida, foram utilizadas no grupo de dose maior, dosagens de 773 mg em 72 h *versus* 358 mg no grupo de baixa dose. Não se observou aumento dos níveis de creatinina, um marcador de função renal, o que indica não ter gerado nefrotoxicidade. Através dos dados concluiu-se que os desfechos clínicos não diferiram entre os grupos comparados e que dosagens maiores não se mostraram mais eficazes, apesar de não induzirem maiores efeitos adversos. (FUCHS; WANNMACHER, 2017) (FELKER et al, 2011).

1.5 CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

Baseado nas propriedades físico-químicas de solubilidade e permeabilidade gastrointestinal dos fármacos, foi desenvolvido o sistema de classificação biofarmacêutica por Amidon em 1995. Este consiste em uma ferramenta muito útil para o desenvolvimento

farmacotécnico e tem a finalidade de agrupar os fármacos quanto a sua provável biodisponibilidade. (SANTOS, 2013).

Estas propriedades são determinantes para a absorção por via oral, e consequentemente, para a biodisponibilidade e eficácia terapêutica de um medicamento. Também influenciam na farmacotécnica empregada para cada princípio ativo. (SANTOS, 2013).

Os fármacos são divididos em quatro classes, sendo os de classe I os que apresentam boa absorção e o fator limitante desse processo é a velocidade de dissolução e o tempo de esvaziamento gástrico. Já os de classe II, apresentam alta permeabilidade e baixa solubilidade, o que significa que a absorção depende do perfil de dissolução. (AMIDON et al., 1995).

Entretanto, a classe III se caracteriza por apresentar baixa permeabilidade (dificuldade em atravessar barreiras biológicas, consequentemente baixa absorção) e alta dissolução, podendo apresentar variações tanto na velocidade de absorção quanto na quantidade de fármaco absorvida. A classe IV se caracteriza por fármacos com baixa permeabilidade e baixa dissolução, portanto, substâncias que apresentam difícil absorção oral e dependem dos excipientes para que haja uma dissolução adequada. (AMIDON et al., 1995) (BARBOSA, 2017).

Tabela 1: Sistema de Classificação Biofarmacêutica de Fármacos

Classe	Solubilidade relativa à dose	Permeabilidade intestinal
I	alta	alta
II	baixa	alta
III	alta	baixa
IV	baixa	baixa

Fonte: Amidon et al., 1995.

A furosemida se enquadra na classificação IV e é praticamente insolúvel em água. Portanto, apresenta difícil dissolução e baixa absorção por via oral. Tendo isto em vista, a escolha dos excipientes empregados, seja em cápsulas ou comprimidos, tem influência direta na efetividade terapêutica da droga. Os excipientes utilizados na formulação devem contribuir para a dissolução, favorecendo a solubilidade em meio aquoso. (BARBOSA, 2017).

Os diluentes hidrofílicos, como exemplo a lactose monoidratada, são adjuvantes necessários para a efetividade e aprovação pelo controle de qualidade através do perfil de dissolução (BARBOSA, 2017). A Farmacopeia Brasileira 6 Edição preconiza o valor de 80% do teor declarado de furosemida dissolvido no meio em um período de 60 minutos. Porém, com valores observados em intervalos menores de tempo, pode-se observar parâmetros mais específicos quando em comparação entre diferentes formulações.

2. REFERÊNCIAS

- AMIDON, G. L. et al. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability**. *Pharmaceutical research*, vol. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- BARBOSA, Pablio Adelino Estevam. **Avaliação da funcionalidade dos excipientes de cápsulas de furosemida manipuladas nas farmácias de Manaus/AM**. Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2017.
- BONAMICI, Denise. **Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisenções**. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Doi:10.11606/D.9.2009.tde-29032010-151226. Acesso em: 2021-04-18.
- BONFILIO, Rudy; EMERICK Guilherme Luz; JÚNIOR Antônio Netto; SALGADO Hérica Regina Nunes. **Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade**. *Rev Baiana Saude Publica*. 2010. 654 p.
- BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**: Comissão Permanente de Revisão de Farmacopéia Brasileira. 6ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N 31 DE AGOSTO DE 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, 31 ago. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007. Aprovar o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, 09 out. 2007.
- FELKER, GM et al. **Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure**. *NEngl J Med*. 2011; 364: 797-805.
- FUCHS, Flavio Dani; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5 Ed, Guanabara Koogan. Porto Alegre, 2017. Pg 560-562.
- LASIX: furosemida. Farm. Resp.: Mauricio R. Marante. Suzano-SP: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2019. Bula de remédio.
- PIROZZI, Flavio Fontes; NETO, Daniel Laguna; CIPULLO, José Paulo; PIRES, Antônio Carlos. **Hipocalemia persistente. Relato de caso**. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2012 mar-abr;10(2):147-51. 148 p.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON G. Rang & Dale. **Farmacologia**. 8ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016. 361 p.
- SANTOS, Geovana. **Influência dos excipientes no perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de nimesulida 100 mg**. Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, 2013.
- SILVA RF da, Nascimento FILHO AP, MENDONÇA DC. **Estratégias competitivas no mercado farmacêutico brasileiro: uma abordagem sobre o setor magistral**. Trabalho apresentado ao 8º. SIMPEP. Bauru, Brasil; 2006.
- SILVA, Cristiane Barata; DAVIS Rachel Ann Hauser; DA SILVA, André Luiz Oliveira; MOREIRA, Josino Costa. **Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil**. *Cad. Saúde Colet.*, 2017, Rio de Janeiro, 25 (3): 362-370

QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE FUROSEMIDA 40 mg OBTIDAS EM FARMÁCIAS DE CASCAVEL-PR

MATOS, Pablo Vinícius Vieira¹
REIS, Ana Claudia Cabral dos S²
SILVA, Claudinei Mesquita da³

RESUMO

O perfil de dissolução é um parâmetro *in vitro* indicativo da biodisponibilidade oral de medicamentos que apresenta resultados confiáveis. Esta pesquisa buscou avaliar se medicamentos manipulados na forma de cápsulas obtidos em farmácias magistrais obtiveram resultados satisfatórios em comparação ao medicamento de referência de furosemida. Três formulações magistrais advindas de farmácias de Cascavel-PR e o medicamento de referência (Lasix®) foram submetidos a teste de dissolução e os ensaios realizados em triplicata. Resultados médios obtidos para Eficiência de dissolução foram de 88,93%; 56,61%; 58,8% e 55,27% entre todas as formulações analisadas. Somente as formulações obtidas das farmácias 2 e 3 atingiram 80% ou mais de ativo liberado em 60 minutos, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, sendo uma destas, o medicamento de referência. Nenhuma das amostras obtidas em farmácias de manipulação cumpriram todos os parâmetros farmacopeicos de peso médio, teor, uniformidade de doses e teste de dissolução, exigidos para furosemida comprimidos.

PALAVRAS-CHAVE: Perfil de dissolução. Comprimidos. Cápsulas. Furosemida.

QUALITY OF COMPOUNDING FUROSEMIDE 40 mg CAPSULES OBTAINED FROM PHARMACIES IN CASCAVEL-PR

ABSTRACT

The dissolution profile is an *in vitro* parameter indicative of the oral bioavailability of drugs that presents reliable results. This research aimed to evaluate whether drugs manipulated in capsule form obtained in compounding pharmacies obtained satisfactory results compared to the reference drug of furosemide. Three magistral formulations from pharmacies in Cascavel-PR and the reference drug (Lasix®) were submitted to dissolution test and the assays were performed in triplicate. The average results obtained for dissolution efficiency were 88.93%, 56.61%, 58.8% and 55.27% among all the formulations analyzed. Only the formulations obtained from pharmacies 2 and 3 reached 80% or more of active released in 60 minutes, as recommended by the Brazilian Pharmacopoeia 6th Edition, one of them being the reference drug. None of the samples obtained from compounding pharmacies met all the pharmacopeial parameters of average weight, content, dose uniformity and dissolution test required for furosemide tablets.

KEYWORDS: Dissolution profile. Tablets. Capsules. Furosemide.

1. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos manipulados tem aumentado significativamente no país em decorrência da facilidade de acesso em substituição às formulações industrializadas, pois apresentam facilidade de ajuste de dosagens e podem contribuir na adesão ao tratamento, e geralmente apresentam menor custo (BONFILIO et al., 2010).

O setor de farmácias magistrais representa um segmento promissor na área de medicamentos no Brasil, Segunda a Associação Nacional dos Farmacêuticos

¹ Graduando em farmácia pelo Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: pablovieiramatos@hotmail.com

² Docente do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: anaclaudia@fag.edu.br

³ Docente do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: claudinei@fag.edu.br

Magistrais (Anfarmag) o setor cresceu 8,8%, entre janeiro de 2014 e abril de 2018, mesmo com a crise econômica (ANFARMAG, 2018).

As farmácias de manipulação apresentam uma oportunidade de personalização de doses de medicamentos que muitas vezes não é possível com os medicamentos industrializados convencionais, também possibilitam preços mais acessíveis que em farmácias de dispensação. Todos esses fatores justificam o aumento na procura de manipulados e sua importância no tratamento farmacológico de pacientes (PIOTROWICZ & PETROWICK, 2003).

Entretanto, uma parcela da população e profissionais de saúde possuem receio quanto à eficácia de medicamentos manipulados por acreditarem que não estão sujeitos a um rigoroso controle de qualidade como na indústria farmacêutica (BORBA & LOPES, 2017).

Formas farmacêuticas sólidas de uso oral, como cápsulas, comprimidos e drágeas, apresentam a facilidade de administração pelo próprio paciente, o que ajuda na adesão ao tratamento, especialmente em pacientes com doenças crônicas e comorbidades, por exemplo, diabéticos e hipertensos (ALLEN; ANSEL; POPOVICH, 2013).

Os medicamentos manipulados são formulações produzidas em farmácias magistrais por um profissional farmacêutico e uma equipe técnica, seguindo formulações descritas na farmacopeia ou outros compêndios oficiais, bem como formulações personalizadas prescritas por profissionais habilitados, contendo dosagem, via de administração, forma farmacêutica (comprimidos, cápsulas, soluções, etc.) e modo de uso (BORBA & LOPES, 2017).

Os testes de qualidade para avaliar os parâmetros físico-químicos de formas farmacêuticas sólidas incluem: determinação de peso médio, friabilidade, dureza, tempo de desintegração, uniformidade de doses, doseamento e perfil de dissolução. Este último avalia a porcentagem de princípio ativo dissolvido em um meio de dissolução apropriado, à uma temperatura compatível à fisiológica (37 °C), em relação a determinados períodos de tempo (SIMCH, 2013).

O perfil de dissolução tem por objetivo simular ou prever o comportamento *in vivo* de um fármaco no trato gastrointestinal, sendo um importante indicativo da biodisponibilidade oral. Através de um gráfico da fração dissolvida em função do tempo, pode-se avaliar o tempo necessário para a liberação do princípio ativo e o total liberado (BRASIL, 2019).

Os parâmetros aceitáveis para todos os testes de controle de qualidade estão descritos na monografia específica de cada medicamento na Farmacopeia Brasileira, ou em outros compêndios oficiais quando na sua ausência, desde que autorizados pela legislação vigente (BRASIL, 2019).

Em farmácias de manipulação é usual o emprego de cápsulas ao invés de comprimidos, pois as formulações geralmente são personalizadas, o que inviabiliza o processo por compressão (SANTOS, 2013). Segundo a RDC 67/2007, o controle de qualidade empregado em cápsulas magistrais não exige perfil de dissolução, apenas determinação do peso médio e quantidade teórica de princípio ativo.

Entretanto, o perfil de dissolução é um teste indicativo da biodisponibilidade de medicamentos em formas farmacêuticas sólidas e, sabendo que a composição dos excipientes empregados na formulação pode afetar de forma significativa estes parâmetros, esta pesquisa buscou avaliar se há variações relevantes entre medicamentos manipulados em forma de cápsulas de furosemida 40 mg, em relação ao medicamento referência na forma de comprimidos (Lasix ®) de 40 mg.

2. METODOLOGIA

Três amostras foram obtidas em farmácias de manipulação de Cascavel-PR, cada uma com 30 cápsulas de Furosemida 40 mg. Posteriormente, foram submetidas aos ensaios de forma comparativa ao medicamento de referência (Lasix®). Todos os ensaios seguiram metodologia oficial descrita pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição para furosemida comprimidos, tendo em vista que não há metodologia específica para a forma de cápsulas (BRASIL, 2019).

2.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

Seguindo procedimento descrito no método para comprimidos de furosemida, 20 comprimidos ou cápsulas de cada amostra foram pesados individualmente em balança analítica GEHAKA-AG200. Segundo o método, quando aplicado a cápsulas duras, deve-se considerar o conteúdo das cápsulas. A partir dos dados calculou-se os pesos médios, desvio padrão e coeficiente de variação (BRASIL, 2019).

2.2 DOSEAMENTO

A partir dos valores referentes ao peso médio das amostras e, através da pulverização dos comprimidos utilizando gral, bem como retirada do conteúdo das cápsulas, procedeu-se a pesagem de quantidade de pó equivalente a 0,2 g de furosemida.

O procedimento foi realizado conforme descrito no compêndio oficial, através de diluições e filtração até obtenção de amostras com teor teórico de 0,0008% de ativo, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M como diluente. Estas por sua vez, foram submetidas a leitura por

espectrofotometria em 271 nm, utilizando espectrofotômetro GEHAKA UV-340 G, e determinação da concentração real a partir da equação da reta de soluções-padrão utilizando furosemida SQR com pureza de 99,7%. (BRASIL, 2019).

2.3 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

O método aplicável para comprimidos e cápsulas duras com dose ≥ 25 mg e que o ativo representa 25% ou mais de peso da formulação, é o de variação de peso. Este ensaio busca avaliar se as dosagens individuais se aproximam da quantidade declarada de ativo (ROESC; VOLPATO, 2010).

Através deste método, pode-se estimar a quantidade de ativo por unidade de comprimido ou cápsula, utilizando os valores de doseamento e os pesos individuais de 10 amostras.

2.4 ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Foi utilizado um aparelho dissolutor Nova Ética- 299 para realização dos ensaios de dissolução das formas farmacêuticas de furosemida. Os ensaios seguiram as condições descritas na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição para furosemida comprimidos, sendo utilizado o aparato 2 (pás) e velocidade de 50 rpm em meio de dissolução Tampão fosfato pH 5.8 900 mL a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Em decorrência de as amostras de cápsulas eventualmente flutuarem quando adicionadas ao meio, recorreu-se a dispositivo apropriado para aprisionar as amostras ao fundo do meio, conforme descrito no próprio método (BRASIL, 2019).

As alíquotas foram retiradas de cada meio nos tempos estabelecidos de 3, 6, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos. Todas foram filtradas e diluídas apropriadamente e submetidas à leitura por espectrofotometria em espectrofotômetro GEHAKA UV-340 G e, calculadas as concentrações a partir de curva-padrão de Furosemida.

O parâmetro aplicado para análise dos dados do perfil de dissolução foi o de Eficiência de dissolução (ED%), obtido pelo cálculo:

$$\text{ED \%} = \text{ASC (0-t)} / \text{ASC TR} \times 100\%$$

Onde:

ASC é a área sob a curva de 0 até o tempo t, neste caso, 60 minutos.

ASC TR é a área total do retângulo, compreendido dos limites de 100% de ativo e do tempo de 60 minutos.

A Área sob a curva (ASC) de 0 a 60 minutos foi calculada a partir dos valores obtidos na dissolução através do método dos trapezoides (KHAN, RHODES, 1975).

3. REFERENCIAL TEÓRICO

As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas de uso por via oral, onde as substâncias ativas e/ou inertes estão acondicionadas em um invólucro de gelatina, que pode ser mole ou duro, a depender da composição (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013).

Cápsulas gelatinosas devem ser armazenadas em ambiente com umidade controlada, tendo em vista que agentes higroscópicos utilizados nas formulações podem absorver água e alterar parâmetros físico-químicos do medicamento, como exemplo, pode haver alteração no tempo e extensão da dissolução (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013).

3.1 EXCIPIENTES UTILIZADOS EM MANIPULAÇÃO

A RDC 67/2007 determina que a escolha dos excipientes empregados em formulações deve ser embasada em critérios técnico-científicos. Podendo haver variações na padronização de cada farmácia. A escolha dos excipientes possui papel crítico na eficácia de formulações de uso oral (BRASIL, 2007).

Segundo pesquisa na literatura, excipientes padronizados para formulações de furosemida incluem; amidoglicolato de sódio (agente desintegrante), lauril sulfato de sódio (agente molhante), amido e a celulose microcristalina, utilizados como diluentes hidrofílicos (BARBOSA, 2017) (VILLANOVA & SÁ, 2010).

De acordo com a classificação biofarmacêutica, a furosemida é um fármaco incluído na classificação IV, logo, apresenta baixa solubilidade e permeabilidade, fatores que dificultam tanto a dissolução como a absorção por via oral (AMIDON et al., 1995).

O emprego de excipientes hidrossolúveis é fator importante para garantir os parâmetros físico-químicos apropriados para a efetividade de formulações orais de furosemida (MACHADO et al., 2012).

Geralmente os fármacos manipulados em cápsulas requerem o uso de excipientes para completo enchimento das cápsulas, o que facilita o processo produtivo e a homogeneidade das dosagens, ou quando o ativo requer a utilização de substâncias para melhora das propriedades físico-químicas ou aumentar a estabilidade. Estes excipientes tem papel fundamental na efetividade e na velocidade de liberação do fármaco (BARBOSA, 2017) (WELLS, 2005).

Uma ferramenta de correlação *in vitro/in vivo*, é o IVIVC, trata-se de um modelo matemático preditivo que descreve a relação entre uma propriedade *in vitro* de uma forma farmacêutica e uma possível resposta *in vivo* relevante. O emprego do método IVIVC depende de uma propriedade *in vitro*, principalmente a dissolução ou a taxa de liberação do fármaco e, a resposta *in vivo*, que é usualmente a concentração encontrada no plasma ou a taxa de absorção deste fármaco (TSUME et al, 2014).

3.2 FARMACOLOGIA DA FUROSEMIDA

Os diuréticos de alça apresentam alta potência, atuam na porção ascendente da alça de Henle dos néfrons, causando forte depleção de sódio e potássio. No Brasil, a Furosemida é a principal representante dessa classe em uso (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

A furosemida tem como mecanismo de ação o bloqueio do sistema de cotransporte de sódio, potássio e cloreto ($\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$) que se localiza na membrana do lúmen do ramo espesso ascendente da alça de Henle nos néfrons. A sua ação diurética resulta da inibição da reabsorção de sódio por esse sistema, causando aumento no volume urinário e diminuição da volemia. (RANG et al, 2016). Através desse mecanismo também se justifica o efeito adverso característico deste fármaco, que é a hipocalcemia (depleção de potássio plasmático), que pode resultar em aumento de toxicidade de vários fármacos (por exemplo digoxina e antiarrítmicos de classe III), bem como contrações musculares involuntárias, mialgias e arritmias (RANG et al, 2016) (PIROZZI et al., 2012).

O efeito farmacológico da furosemida tem início em aproximadamente 15 minutos após a administração por via intravenosa e dentro de 1 hora após administração oral. O fármaco apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas (mais de 98%), principalmente à albumina (SANOFI, 2019).

Os empregos clínicos da furosemida abrangem desde edemas a controle de crises hipertensivas. O efeito anti-hipertensivo da furosemida se deve ao aumento da excreção de sódio, que causa menor reabsorção de água e, conseqüentemente, diminuição do volume sanguíneo. Esses mecanismos cursam com a diminuição da resposta dos músculos lisos vasculares frente ao estímulo vasoconstritor (SANOFI, 2019).

3.3 CONTROLE DE QUALIDADE

A RDC 67/2007 preconiza testes que devem ser aplicados às preparações manipuladas do estoque mínimo ou análises trimestrais como forma de monitoramento do processo

magistral, realizados pelas farmácias de manipulação, como caracteres organolépticos; pH; peso médio; grau ou teor alcoólico; densidade e volume, estes realizados em laboratório próprio, já os testes de determinação de teor, dissolução e controle microbiológico, podem ser terceirizados por laboratório especializado à critério da farmácia (BARQUETTE et al., 2017) (BRASIL, 2007).

4. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 Determinação de peso

TABELA 1: Peso médio das amostras em mg, desvio padrão e coeficiente de variação, os valores para as amostras das farmácias correspondem ao conteúdo das cápsulas.

Avaliação	Referência	Farmácia 1	Farmácia 2	Farmácia 3
Peso médio(mg)	159,8	117,05	144,81	94,82
Desvio padrão (mg)	2,07	4,7	2,31	2,01
Coeficiente de variação (%)	1,28	4,01	1,59	2,12

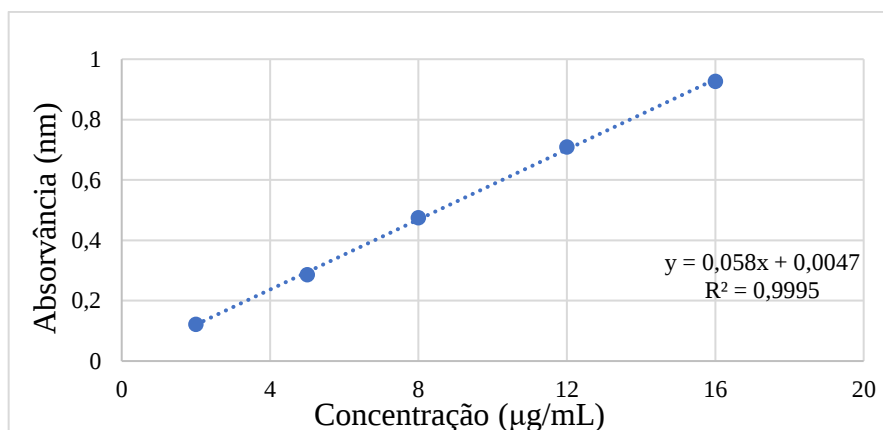
FONTE: autor.

De acordo com os limites farmacopeicos, o limite de variação de peso para o conteúdo de cápsulas até 300 mg é de $\pm 10,0\%$. Todas as amostras advindas das farmácias de manipulação apresentaram valores dentro do preconizado. Para a formulação de referência, aplicou-se o limite para comprimidos não-revestidos de mais que 80 mg e menos que 250 mg, que é de $\pm 7,5\%$. Todas as amostras de Lasix© também cumpriram as especificações.

4.2 Determinação de teor

As soluções padrões foram obtidas de diluições nas concentrações de 16 $\mu\text{g/mL}$, 12 $\mu\text{g/mL}$, 8 $\mu\text{g/mL}$, 5 $\mu\text{g/mL}$ e 2 $\mu\text{g/mL}$. Utilizou-se padrão de Furosemida SQR com pureza de 99,7% para a obtenção das soluções. A linearidade da reta foi de 0,9995.

FIGURA 1: Curva de calibração obtida de diluições de furosemida SQR em NaOH 0,1M a 271 nm.



FONTE: Autor.

Com a equação da reta calculou-se as concentrações a partir dos resultados de absorvância das amostras, e então, o resultado em % da quantidade declarada de furosemida.

TABELA 2: Resultado do doseamento expressos em teor (%), desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV), os valores correspondem à média dos ensaios realizados em triplicata.

Avaliação	Referência	Farmácia 1	Farmácia 2	Farmácia 3
Teor (%)	101,21	87,72	99,56	90,3
DP	4,61	1,22	2,04	2,48
CV (%)	4,55	1,39	2,05	2,75

FONTE: autor.

Os resultados obtidos das médias dos ensaios de teor estão demonstrados na tabela 3, os limites de aceitação de acordo com a monografia de furosemida comprimidos da farmacopeia brasileira 6 Edição compreende o intervalo de 90,0% a 110,0% da quantidade declarada de C12H11ClN2O5S.

Com base nestes limites, o referencia (Lasix®) e as amostra das farmácias 2 e 3 apresentaram valores satisfatórios, apesar de a amostra da farmácia 3 atingir valores próximos ao limite inferior de aceitabilidade. A amostra 1 não cumpriu com as especificações, teve resultado inferior a 90,0% e foi reprovada no teste.

4.3 Uniformidade de doses unitárias

Através dos valores de teor e de peso médio, foi possível calcular a uniformidade de doses pelo método de variação de peso. Com os resultados individuais para 10 amostras, também pôde-se calcular o valor de aceitação (VA).

TABELA 3: Uniformidade de teor (%) calculado para doses unitárias, desvio padrão (DP) e valor de aceitação (VA).

Amostras	Referência	Farmácia 1	Farmácia 2	Farmácia 3
Nº da amostra	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)
1	100,45	86,04	101,94	88,03
2	100,07	86,58	101,74	89,08
3	102,73	84,97	99,61	88,7
4	99,0	82,53	98,09	92,22
5	100,77	87,11	98,37	89,74
6	100,2	86,04	95,76	91,27
7	100,07	86,58	98,71	93,55
8	101,66	84,97	99,47	92,22
9	102,86	82,53	98,64	87,55
10	103,75	87,11	101,19	89,55
DP	1,52	1,71	1,89	2,01
VA	3,66	4,1	4,54	4,83

FONTE: autor.

O medicamento cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se for verificado Valor de aceitação calculado menor ou igual a $L_1=15,0$, para as 10 primeiras unidades testadas.

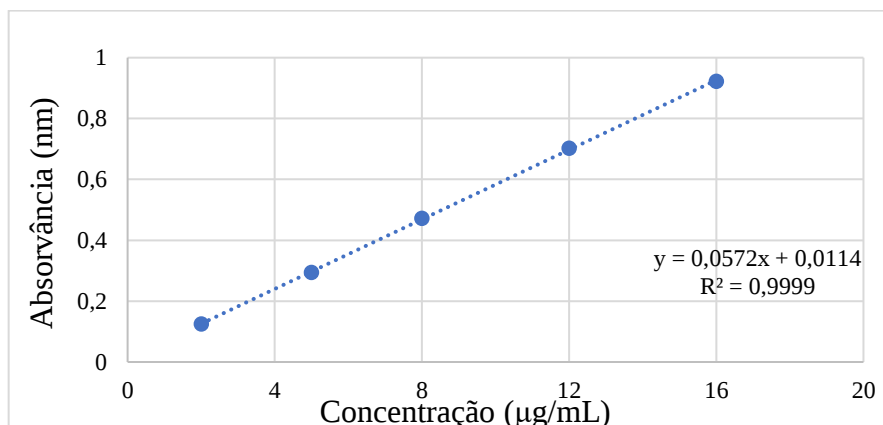
Todas as amostras apresentaram valores aceitáveis de VA, o que indica a uniformidade de teor por unidades de medicamento.

4.4 Perfil de dissolução

A comparação entre as dissoluções de diferentes formulações é um parâmetro útil para avaliação do comportamento de dois medicamentos, antes que sejam submetidos ao estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, bem como em casos onde é possível isentar algumas dosagens para esse mesmo teste, e também para confirmar a reprodutibilidade em alterações pós-registro (BRASIL, 2019).

As soluções-padrão de Furosemida utilizadas para o perfil de dissolução seguiram as mesmas diluições empregadas no doseamento, entretanto, utilizando tampão fosfato pH 5.8 como diluente. A leitura das absorvâncias foi realizada por espectrofotometria em 271 nm, utilizando tampão fosfato pH 5.8 como branco. O valor de linearidade obtido foi de 0,9999.

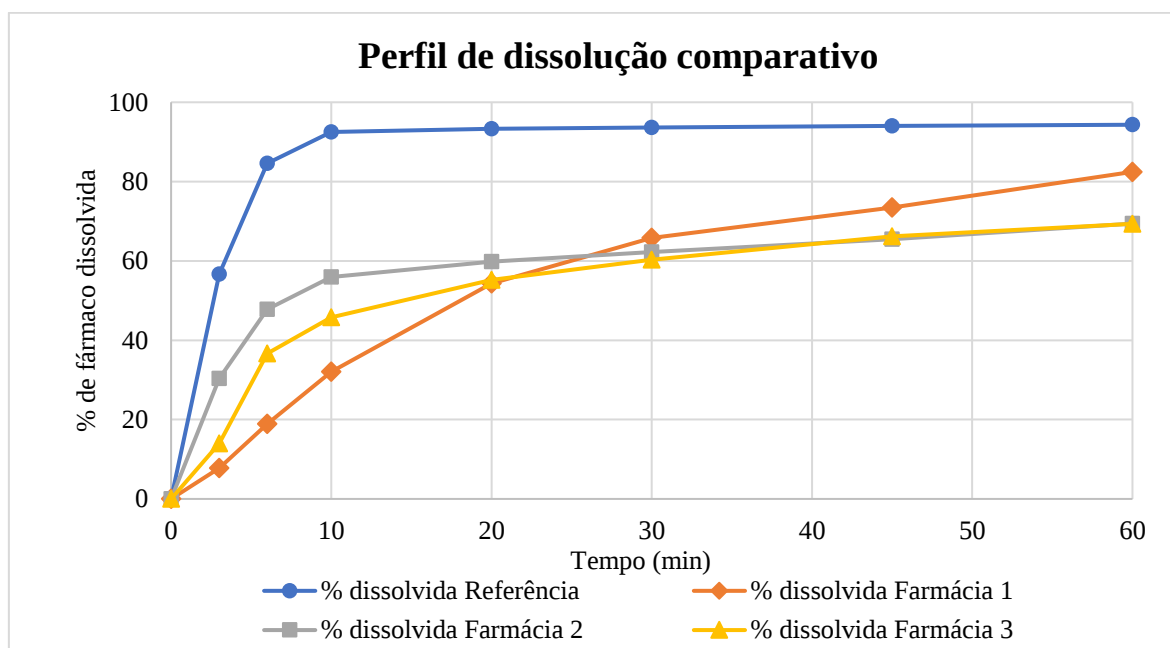
FIGURA 2: Curva de calibração obtida de soluções de furosemida SQR diluídas em tampão fosfato pH 5.8 a 271 nm.



FONTE: Autor.

Com estes resultados foi possível calcular a % de ativo dissolvida para cada intervalo de tempo a partir das absorvâncias. As curvas correspondem ao valor médio das análises realizadas em triplicata, conforme descrito no gráfico:

GRÁFICO 1: Valores de % dissolvida de furosemida em relação ao tempo para as 4 amostras, os valores correspondem à média obtida em triplicata.



FONTE: autor.

De acordo com os valores de aceitação exigidos pelo método, somente o medicamento referência e o manipulado da farmácia 1 obtiveram êxito, atingindo pelo menos 80% da quantidade declarada dissolvida ao final de 60 minutos.

O medicamento da farmácia 1 apresentou liberação sustentada em relação aos demais, mesmo com teor obtido no teste de doseamento inferior ao preconizado, conseguiu cumprir as especificações do teste de dissolução.

As amostras 2 e 3, apesar de apresentarem teor apropriado em relação à quantidade declarada, não obtiveram resultados satisfatórios em suas dissoluções, atingindo liberação máxima de 69,41% e 69,35% respectivamente.

A RDC 31 de 2010 classifica como Forma Farmacêutica de Liberação Imediata as formulações que apresentam dissolução média de no mínimo 75% do princípio ativo em até 45 minutos. Deste modo, o medicamento de referência (Lasix©) se encontra nesta classificação, enquanto os manipulados não atingiram valor equivalente para tal.

As formas farmacêuticas de liberação imediata também podem ser divididas em dissolução rápida ou muito rápida, esta última é definida por liberação mínima de 85% de ativo em até 15 minutos (BRASIL, 2010). O medicamento referência apresentou estas características

Quando a liberação do fármaco é caracterizada como liberação imediata, a avaliação do perfil de dissolução comparativo através do fator de semelhança (F2) perde seu valor discriminativo, não se aplicando nestes casos (BRASIL, 2010). Porém, em razão de as amostras 1, 2 e 3 não cumprirem com estas características, buscou-se avaliar se havia semelhança por este parâmetro.

TABELA 4: Resultados de Fatores de semelhança em relação ao medicamento referência e cada uma das amostras.

Fator de semelhança <i>f2</i>		
Farmácia 1	Farmácia 2	Farmácia 3
18,08	25,1	20,83

FONTE: autor.

De acordo com a RDC 31 de 2010, o valor do fator de semelhança (F2) deve estar compreendido entre 50 a 100. Neste caso, nenhuma das três amostras demonstraram semelhança de dissolução em comparação ao medicamento referência.

Estudo realizado por Machado et al (2012) testou quatro formulações para cápsulas de furosemida 20 mg. Foi evidenciado que a utilização de excipientes hidrossolúveis e de agente molhante, resultou em melhor liberação do fármaco no teste de dissolução quando comparado às formulações sem este agente e que se empregou amido como diluente.

A Eficiência de dissolução é um dos parâmetros aplicados ao perfil de dissolução desenvolvido por Khan e Rhodes (1975), descreve a extensão da liberação e a velocidade deste

processo. Esse parâmetro correlaciona a quantidade real de fármaco dissolvida no meio em relação ao máximo de liberação possível, e é indicativo da biodisponibilidade *in vivo* (SERRA et al, 2007). Os resultados de (ED %), calculados com base no perfil de dissolução, estão descritos na tabela.

TABELA 5: Resultados de Eficiência de dissolução (ED%), os valores representam a média $\pm$ desvio-padrão.

Eficiência de dissolução (%)			
Referência	Farmácia 1	Farmácia 2	Farmácia 3
88,93 $\pm$ 2,93	56,61 $\pm$ 7,76	58,8 $\pm$ 3,26	55,27 $\pm$ 5,49

FONTE: autor.

Quando os resultados do perfil de dissolução comparativo não demonstrarem semelhança, a critério da ANVISA, poderá ser necessário a realização de testes de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência para comprovação da equivalência terapêutica entre os medicamentos em questão (BRASIL, 2010).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nenhuma das amostras de cápsulas de furosemida obtidas em farmácias de manipulação na cidade de Cascavel-PR cumpriram com todos os parâmetros farmacopeicos empregados e não houve similaridade nos perfis de dissolução pelos parâmetros utilizados.

Com base nos resultados, não foi possível garantir a mesma efetividade terapêutica dos medicamentos manipulados analisados, indicando que as farmácias devem buscar avaliar o processo de produção e escolha de excipientes para garantia da qualidade.

6. REFERÊNCIAS:

- AMIDON, G. L. et al. **A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability.** Pharmaceutical research, vol. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- ANFARMAG. Um setor que cresceu e apareceu. 2018. Disponível em: <http://www.anfarmag.com.br/ler-comunicado/um-setor-que-cresceu-e-apareceu#:~:text=Lan%C3%A7amento%20%E2%80%93%20J%C3%A1%20o%20Panorama%20Setorial,farm%C3%A1cias%20de%20manipula%C3%A7%C3%A3o%20em%20opera%C3%A7%C3%A3o.> Acesso em: 1 ago. 2021.
- ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 9. Ed, São Paulo: Premier, 2013. Cap. 7, p. 206-215.
- BARBOSA, Pablio Adelino Estevam. **Avaliação da funcionalidade dos excipientes de cápsulas de furosemida manipuladas nas farmácias de Manaus/AM.** Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2017.
- BARQUETTE, Bruna do Carmo; BELO, Mariana Coleta Campolina; SILVA, Rafaela Mafia da Cruz; COSTA, André Lima de Oliveira. **Avaliação da uniformidade de peso e de doses de ranitidina em cápsulas magistrais.** Infarma, 2017.
- BONFILIO, Rudy; EMERICK Guilherme Luz; JÚNIOR Antônio Netto; SALGADO Hérica Regina Nunes. **Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade.** Rev Baiana Saude Publica. 2010. 654 p.
- BORBA, Bruno Henrique Gonçalves. LOPES, Luciana Lemos Baeta Tanos. **A adesão ao uso de medicamentos manipulados pela população de Sete Lagoas-mg no tratamento medicamentoso.** Faculdade de Ciências da vida-FCV. 2017.
- BRASIL. **Farmacopéia Brasileira:** Comissão Permanente de Revisão de Farmacopéia Brasileira. 6ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N 31 DE AGOSTO DE 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, 31 ago. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007. Aprovar o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, 09 out. 2007.
- FUCHS, Flavio Dani; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia clínica e terapêutica.** 5 Ed, Guanabara Koogan. Porto Alegre, 2017. Pg 560-562.
- KHAN, K. A; RHODES, C. T. **The concept of dissolution efficiency.** J. Pharm. Pharmacol., London, v.27, p. 48-49, 1975.
- LASIX: furosemida. Farm. Resp.: Mauricio R. Marante. Suzano-SP: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2019. Bula de remédio.
- MACHADO, Tatiane Cogo. DA SILVEIRA, Rosimar Leitenberg. LAPORTA, Luciane Varini. DOS SANTOS, Marcos Roberto. **Influência de excipientes na manipulação de cápsulas de furosemida.** Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 27-39, 2012.
- PIOTROWICZ, M. R. B.; PETROWICK, P. R. **Atendimento Remoto farmacêutico: análise dos serviços de tele-entrega de medicamentos por estabelecimentos farmacêuticos de Porto Alegre.** Infarma, São Paulo, vol. 15, n.9/10, p.72-77, 2003.

PIROZZI, Flavio Fontes; NETO, Daniel Laguna; CIPULLO, José Paulo; PIRES, Antônio Carlos. **Hipocalemia persistente. Relato de caso.** Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2012 mar-abr;10(2):147-51. 148 p.

ROESC, Gislaine Carmo. VOLPATO, Nádia Maria. **A harmonização da avaliação farmacopeica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos.** Infarma, v.22, nº 1/4, 2010. https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/125/infarma_pb75.pdf

SERRA, C. H. R. et al. **Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%).** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2007. Acesso em: 04 de jun. de 2021.

SIMCH, Fernanda Heloísa. **Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica, área: físico-química.** Universidade Federal do Paraná. Palotina, 2013. 7-14 p.

TSUME, Y., MUDIE D. M., LANGGUTH P., AMIDON G. E., AMIDON G. L. **The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC.** European Journal of Pharmaceutical Sciences 57 (2014) 152–163.

VILLANOVA, J. C. O.; DE SÁ, V. R., Excipientes: guia prático para padronização: formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas. Pharmabooks, 2010.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 8, p. 143-144.

ANEXOS 1: NORMAS DA REVISTA

DIRETRIZES PARA AUTORES

Orientações Gerais

O artigo deve ser redigido em português;

Deverá possuir Título, Resumo e Palavras-chave em Português e em Língua Estrangeira;

Com no máximo de cinco autores, já contando o orientador;

1 NORMAS GRÁFICAS PARA ARTIGO

Deve ser escrito no formato Word, digitado em papel A4 (tamanho 21 cm x 29,70 cm), com margens superior de 3 cm, esquerda, direita e inferior de 2 cm, paginados, parágrafo justificado com recuo de 1 cm na primeira linha, fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5 em todo o corpo do artigo (o *template* já apresenta todas essas configurações);

O resumo, autoria, credenciais dos autores, citações diretas superiores a 3 (três) linhas, ilustrações e tabelas que devem obedecer as normas gráficas para citação da ABNT e serem formatados com espaço entre linhas simples e fonte 10 (o *template* já apresenta todas essas configurações).

2 ELEMENTOS PRÉ-TEXTUAIS

Título e subtítulo do trabalho: deve constar no topo da página, em letras maiúsculas, centralizado, fonte Times New Roman, tamanho 12 e em negrito. Após o título, deixar uma linha em branco seguido do restante do trabalho;

Nome dos autores: autor principal seguido de co-autores. Autor e co-autores devem obedecer a sequência, Sobrenome (todas maiúsculas) seguido dos pré-nomes (Minúsculo). Exemplo: SILVA, João de Abreu;

Credenciais dos autores: Qualificação do(s) autor(es) e e-mail para contato que deve ser incluído no rodapé da página;

Resumo: deve-se deixar uma linha em branco para iniciar seu conteúdo em único parágrafo. Elemento obrigatório, constituído de uma sequência de frases concisas e objetivas e não de uma simples enumeração de tópicos, contendo, no mínimo 100 e, no máximo, 250 palavras;

Palavras-chave: Após o resumo, escrever o termo Palavras-chave em fonte 8, Times New Roman. Em seguida listar no mínimo 3 (três) e no máximo 5 (cinco) palavras-chave, separadas por ponto. Essas devem identificar a área do artigo e sintetizar sua temática;

Deve-se pular uma linha e fazer o mesmo para Título, Resumo e Palavras-Chave em Língua Estrangeira, todos com fonte Times New Roman 10.

3 TEXTO PRINCIPAL

O trabalho deve conter:

1 INTRODUÇÃO

2 METODOLOGIA

3 REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

REFERÊNCIAS

4 ORIENTAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DA INTRODUÇÃO

A introdução do artigo deve conter elementos essenciais a uma plena compreensão do texto. Sugere-se que os autores iniciem o texto com uma breve CONTEXTUALIZAÇÃO do assunto e após apresentem o PROBLEMA que será investigado, os OBJETIVOS, bem como, a JUSTIFICATIVA. Ao final da introdução recomenda-se que seja realizada uma apresentação sucinta da estrutura geral do artigo de modo a permitir que o leitor compreenda como o assunto será abordado a partir de então.

Sendo o artigo um ensaio teórico, na introdução o autor deverá informar que se trata de um ensaio teórico/pesquisa bibliográfica.

5 ORIENTAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DO REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA

O referencial teórico ou revisão de literatura deveria contemplar: (a) eixos teóricos essenciais para elucidar o problema de pesquisa; (b) base conceitual a compreensão dos processos subjacentes à situação problema; (c) evolução do tema; (d) conceituação; e (e) revisão dos estudos empíricos relacionados ao tema investigado.

6 ORIENTAÇÕES SOBRE AS CITAÇÕES (gerais)

Transcrição literal do texto (citações diretas) de outro(s) autor(es) com até TRÊS (3) linhas deverão ser escritas normalmente dentro do texto, entre aspas, e com indicação da fonte em sistema Autor/Data.

Exemplo:

“O *New Deal* (Novo Ideal^[1]) foi um programa econômico adotado por Franklin Delano Roosevelt, então presidente dos Estados Unidos, que visava basicamente combater os efeitos da Grande Depressão.” (MADUREIRA, 2011, p. 75)

Madureira (2011, p. 75) afirma que: “O *New Deal* (Novo Ideal) foi um programa econômico adotado por Franklin Delano Roosevelt, então presidente dos Estados Unidos, que visava basicamente combater os efeitos da Grande Depressão.”

Citações diretas longas, com mais de Três (3) linhas deverão ser digitadas em Fonte 8, espaçamento simples, sem aspas, separado do texto por um espaço simples e recuo de 4 cm.

Exemplo:

O contexto em que Keynes apresentou sua Teoria Geral é um período marcado pela descrença no *Laissez-faire*. Período este, logo após a crise de 29, que deixou arrasada a Economia Americana, e arrastou com ela, boa parte das economias de outros países. O modelo Neoclássico, que por muitos anos teve a sua teoria baseada na intervenção mínima do Estado na economia como dominante, entrou em decadência, por não conseguir explicar os novos acontecimentos da economia mundial, com base na lei de Say. (MADUREIRA, 2011, p. 73)

As citações indiretas (parafraseadas) aparecem em forma normal textual e sem aspas. A fonte de onde foi retirada a informação deverá ser indicada sem o número de página.

7 ILUSTRAÇÕES

De acordo com a ABNT NBR 14724:2011, qualquer que seja o tipo de ilustração, sua identificação aparece na parte superior, precedida da palavra designativa (desenho, esquema, fluxograma, fotografia, gráfico, mapa, organograma, planta, quadro, retrato, figura, imagem, entre outros), seguida de seu número de ordem de ocorrência no texto, em algarismos arábicos, travessão e do respectivo título. Após a ilustração, na parte inferior, indicar a fonte consultada (elemento obrigatório), mesmo que seja produção do próprio autor, legenda, notas e outras informações necessárias à sua compreensão (se houver). A ilustração deve ser citada no texto e inserida o mais próximo do trecho a que se refere.

8 FORMATAÇÃO DE TÍTULOS E SUBTÍTULOS DAS SEÇÕES

Devem ter numeração progressiva, conforme ABNT NBR6024:2012, e alinhamento à margem esquerda, sem utilizar ponto, hífen, travessão ou qualquer outro sinal após o indicativo da seção ou de seu título.

Exemplo de formatação das seções/títulos:

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SUBITEM DO REFERENCIAL TEÓRICO (SE HOUVER)

2.1.1 Tópico do subitem (se houver)

3 METODOLOGIA

3.1 SUBITEM DA METODOLOGIA (SE HOUVER)

3.1.1 Tópico do subitem (se houver)

9 REFERÊNCIAS

Devem observar as regras da ABNT NBR 6023/2002. São apresentadas em ordem alfabética, espaço entrelinhas simples, alinhamento esquerdo e letra tamanho 10, separadas por uma linha em branco entre cada obra. Atenção: Listar somente as obras efetivamente citadas no artigo.

Regras Gerais: Exemplos

Artigos de Revista:

MADUREIRA, E. M. P. Da Depressão ao Welfare State: mudanças no conceito de desenvolvimento económico. **Revista Thêma et Scientia**, vol 1, n. 1, p. 72-80. Jan/Jun, 2011.

Obra (livro):

HIRSCHMAN, A. O. **Estratégias do Desenvolvimento Econômico**. Rio de Janeiro: Fundo de Cultura, 1961.

Capítulos de Livros:

NORTH, D. C. Teoria da Localização e Crescimento Econômico. *In* SCHWARTZMAN, J. **Economia Regional: textos escolhidos**. Belo Horizonte: CEDEPLAR/CETREDE-MINTER, p. 291-313, 1977a. 480 p.

Legislação e Jurisprudência:

BRASIL. **Constituição Federal**. Brasília: Senado Federal, 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm>. Acesso em: 9 jun. 2007.

BRASIL. Lei nº 6.938 de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. In: **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 02 set. 1981. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6938.htm>. Acesso em: 09 jun. 2007.

Atenção:

Quando a fonte for de internet é preciso indicar o endereço completo e a data de acesso (observar a pontuação correta, destacada no exemplo abaixo:

Disponível em: <<http://www.nomedosite.com.br/completo/23837u803439.htm>> Acesso em: 15 set.2010.

O mês é abreviado (somente as 03 primeiras letras)

BRASIL. Lei nº 8.078 de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. In: **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 set. 1990. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8078.htm> Acesso em: 9 jun. 2007.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. **Acórdão de decisão que negou provimento ao pedido de dano moral ambiental**. Recurso Especial nº 598.281. Ministério Público do Estado de Minas Gerais e Município de Uberlândia. Relator: Ministro Luiz Fux. 02 de maio de 2006. Disponível em: <<http://www.mp.rs.gov.br/areas/ambiente/arquivos/jurcivdmc.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2007.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. **Súmula nº 37**. Disponível em:

<http://www.stj.gov.br/SCON/sumulas/toc.jsp?tipo_visualizacao=RESUMO&livre=%40docn&&b=SUMU&p=true&t=&l=10&i=310>. Acesso em: 09 jun. 2007.

BRASIL. Tribunal de Justiça de São Paulo. **Acórdão de decisão que negou provimento pedido de indeferir perícia ambiental, em razão de aspectos processuais.** Agravo de instrumento nº 409.473-5/8-00. Ministério Público de São Paulo e José Joaquim Trindade. Relator: Desembargador Renato Nalini. 19 de outubro de 2006. Disponível em: < <http://juris.tj.sp.gov.br/pg-pesquisa> 01PRODESP.asp?radio_pesquisa=0&num_processo=&dig_processo=&hie_processo=&num_registro=01133251&ResultStart=1&ResultCount=10&Processo=4094735800&Query=Processo+%3Cmatches%3E+4094735800&modo=simples&tipos=normal&TipoPesquisa=SQL>. Acesso em: 10 mai. 2007.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
2. O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word.
3. URLs para as referências foram informadas quando possível.
4. O texto está em espaço 1,5; usa uma fonte Times New Roman 12; as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na página Sobre a Revista.
6. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a avaliação pelos pares cega](#) foram seguidas.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

ANEXOS 2: RELATÓRIO DOC X WEB

Relatório DOCxWEB: <https://www.docxweb.com>

Título: perfil de dissolucao comparativo de capsulas magis

Data: 03/09/2021 17:45

Usuário: Cassio Rafael da Rocha

Email: barraraafa@hotmail.com

Autenticidade em relação a INTERNET

Autenticidade Calculada: **95 %**

Autenticidade Total: 94 %

Ocorrência de Links

Ocorrência
Fragmento

2% <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/8000json-file-1>

1% [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[23764-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[23764-1-0].PDF)

1% https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/35733/2/ESPECIALIZAÇÃO_Euclides_Quintino_da_Silva_Filho.pdf

1% https://www.passeidireto.com/arquivo/17499074/aula_controle-de-qualidade-de-formas-salidas/3

1% <https://revistas.ufpr.br/academica/article/download/55959/34819>

Texto Pesquisado

1. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos manipulados tem aumentado significativamente no país em decorrência da facilidade de acesso em substituição às formulações industrializadas, pois apresentam facilidade de ajuste de dosagens e podem contribuir na adesão ao tratamento, e geralmente apresentam menor custo (BONFILIO et al., 2010).

O setor de farmácias magistrais representa um segmento promissor na área de medicamentos no Brasil. Segundo a Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais (Anfarmag) o setor cresceu 8,8%, entre janeiro de 2014 e abril de 2018, mesmo com a crise econômica (ANFARMAG, 2018).

As farmácias de manipulação apresentam uma oportunidade de personalização de doses de medicamentos que muitas vezes não é possível com os medicamentos industrializados convencionais, também possibilitam preços mais acessíveis que em farmácias de dispensação. Todos esses fatores justificam o aumento na procura de manipulados e sua importância no tratamento farmacológico de pacientes (PIOTROWICZ & PETROWICK, 2003).

Entretanto, uma parcela da população e profissionais de saúde possuem receio quanto à eficácia de medicamentos manipulados por acreditarem que não estão sujeitos a um rigoroso controle de qualidade como na indústria farmacêutica (BORBA & LOPES, 2017).

Formas farmacêuticas sólidas de uso oral, como cápsulas, comprimidos e drágeas, apresentam a facilidade de administração pelo próprio paciente, o que ajuda na adesão ao tratamento, especialmente em pacientes com doenças crônicas e comorbidades, por exemplo, diabéticos e hipertensos (ALLEN; ANSEL; POPOVICH, 2013).

Os medicamentos manipulados são formulações **produzidas em farmácias magistrais** por um profissional farmacêutico e uma equipe técnica, seguindo formulações descritas na farmacopeia **ou outros compêndios oficiais, bem** como formulações personalizadas prescritas por profissionais habilitados, contendo dosagem, **via de administração, forma farmacêutica** (comprimidos, cápsulas, soluções, etc.) e modo de uso (BORBA & LOPES, 2017).

Os testes de qualidade para avaliar os parâmetros físico-químicos **de formas farmacêuticas sólidas** incluem: determinação de peso médio, **friabilidade, dureza, tempo de desintegração,** uniformidade de doses, doseamento e perfil de dissolução. Este último avalia **a porcentagem de princípio ativo** dissolvido em um meio de dissolução apropriado, à uma temperatura compatível à fisiológica (37 °C), em relação a determinados períodos de tempo (SIMCH, 2013).

O perfil de dissolução tem por objetivo simular ou prever **o comportamento in vivo de um fármaco** no trato gastrointestinal, sendo um importante indicativo da biodisponibilidade oral. Através de um gráfico da fração dissolvida em função do tempo, pode-se avaliar o tempo necessário para a liberação do princípio ativo e o total liberado (BRASIL, 2019).

Os parâmetros aceitáveis para todos os testes de controle de qualidade estão descritos na monografia específica de cada medicamento **na Farmacopeia Brasileira, ou em outros compêndios oficiais** quando na sua ausência, desde que **autorizados pela legislação vigente** (BRASIL, 2019).

Em farmácias de manipulação é usual o emprego de cápsulas ao invés de comprimidos, pois as formulações geralmente são personalizadas, o que inviabiliza o processo por compressão (SANTOS, 2013). Segundo a RDC 67/2007, o controle de qualidade empregado em cápsulas magistrais não exige perfil de dissolução, apenas determinação do peso médio e quantidade teórica de princípio ativo.

Entretanto, **o perfil de dissolução é um teste** indicativo da biodisponibilidade de medicamentos **em formas farmacêuticas sólidas** e, sabendo que a composição **dos excipientes empregados na formulação** pode afetar de forma significativa estes parâmetros, esta pesquisa buscou avaliar se há variações relevantes entre medicamentos manipulados em forma de cápsulas **em relação ao medicamento referência** na forma de comprimidos (Lasix ®).

2. METODOLOGIA

Três amostras foram **obtidas em farmácias de manipulação** de Cascavel-PR, cada uma com 30 cápsulas de Furosemida 40 mg. Posteriormente, foram submetidas aos ensaios de forma comparativa a **o medicamento de referência (Lasix®)**. Todos os ensaios seguiram metodologia oficial descrita pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição para furosemida comprimidos, tendo em vista que não há metodologia específica

para a forma de cápsulas (BRASIL, 2019).

2.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

Seguindo procedimento descrito no método para comprimidos de furosemida, 20 comprimidos ou cápsulas de cada amostra foram pesados individualmente em balança analítica GEHAKA-AG200. Segundo o método, quando aplicado a cápsulas duras, deve-se considerar o conteúdo das cápsulas. A partir dos dados calculou-se os pesos médios, desvio padrão e coeficiente de variação (BRASIL, 2019).

2.2 DOSEAMENTO

A partir dos valores referentes ao peso médio das amostras e, através da pulverização dos comprimidos utilizando gral, bem como retirada do conteúdo das cápsulas, procedeu-se a pesagem de quantidade de pó equivalente a 0,2 g de furosemida.

O procedimento foi realizado conforme descrito no compêndio oficial, através de diluições e filtração até obtenção de amostras com teor teórico de 0,0008% de ativo, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M como diluente. Estas por sua vez, foram submetidas a leitura por espectrofotometria em 271 nm, utilizando espectrofotômetro GEHAKA UV-340 G, e determinação da concentração real a partir da equação da reta de soluções-padrão (BRASIL, 2019).

2.3 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

O método aplicável para comprimidos e cápsulas duras com dose ≥ 25 mg e que o ativo representa 25% ou mais de peso da formulação, é o de variação de peso. Este ensaio busca avaliar se as dosagens individuais se aproximam da quantidade declarada de ativo (ROESC; VOLPATO, 2010).

Através deste método, pode-se estimar a quantidade de ativo por unidade de comprimido ou cápsula, utilizando os valores de doseamento e os pesos individuais de 10 amostras. Utilizou-se o cálculo:

$$\frac{A}{P} = \frac{\sum_{i=1}^{10} w_i}{10} \times \frac{A}{P}$$

Onde,

$\sum_{i=1}^{10} w_i$ = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;

A = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;

P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

A partir dos resultados encontrados, deve-se calcular o Valor de aceitação para cada formulação seguindo o seguinte:

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

Onde:

$M = \bar{X}$, quando a média dos limites de teor especificados na monografia individual do medicamento está situada entre 98,5% e 101,5%. Nesta situação, o cálculo pode ser simplificado para $VA = ks$.

$\bar{X}$ = Média dos conteúdos individuais ($x_1, x_2, \dots, x_n$), expressa como porcentagem da quantidade declarada.

k = Constante de aceitabilidade, quando $n = 10$, então $k = 2,4$.

s = Desvio padrão da amostra.

2.4 ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Foi utilizado um aparelho dissolutor Nova Ética- 299 para realização dos ensaios de dissolução das formas farmacêuticas de furosemida. Os ensaios seguiram as condições descritas na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição para furosemida comprimidos, sendo utilizado o aparato 2 (pás) e velocidade de 50 rpm em meio de dissolução Tampão fosfato pH 5.8 900 mL a $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$. Em decorrência de as

amostras de cápsulas eventualmente flutuarem quando adicionadas ao meio, recorreu-se a dispositivo apropriado para aprisionar as amostras ao fundo do meio, conforme descrito no próprio método (BRASIL, 2019).

As alíquotas foram retiradas de cada meio nos tempos estabelecidos de 3, 6, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos. Todas foram filtradas e diluídas apropriadamente e submetidas à leitura por espectrofotometria em espectrofotômetro GEHAKA UV-340 G e, calculadas as concentrações a partir de curva-padrão de Furosemida.

O parâmetro aplicado para análise dos dados do perfil de dissolução foi o de Eficiência de dissolução (ED%), obtido pelo cálculo:

$$ED \% = ASC (0-t) / ASC TR \times 100\%$$

Onde:

ASC é a área sob a curva de 0 até o tempo t, neste caso, 60 minutos.

ASC TR é a área total do retângulo, compreendido dos limites de 100% de ativo e do tempo de 60 minutos.

A Área sob a curva (ASC) de 0 a 60 minutos foi calculada a partir dos valores obtidos na dissolução através **do método dos trapezoides (KHAN, RHODES, 1975).**

3. REFERENCIAL TEÓRICO

As cápsulas **são formas farmacêuticas sólidas de** uso por via oral, onde as substâncias ativas e/ou inertes estão acondicionadas em um invólucro de gelatina, que pode ser mole ou duro, a depender da composição (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013).

Cápsulas gelatinosas devem ser armazenadas em ambiente com umidade controlada, tendo em vista que agentes higroscópicos utilizados nas formulações podem absorver água e alterar parâmetros físico-químicos do medicamento, como exemplo, pode haver alteração no tempo e extensão da dissolução (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013).

3.1 EXCIPIENTES UTILIZADOS EM MANIPULAÇÃO

A RDC 67/2007 determina que a escolha dos excipientes empregados em formulações deve ser embasada em critérios técnico-científicos. Podendo haver variações na padronização de cada farmácia. A escolha dos excipientes possui papel crítico na eficácia de formulações de uso oral (BRASIL, 2007).

Segundo pesquisa na literatura, excipientes padronizados para formulações de furosemida incluem; amidoglicolato de sódio (agente desintegrante), lauril sulfato de sódio (agente molhante), amido e a celulose microcristalina, utilizados como diluentes hidrofílicos (BARBOSA, 2017) (VILLANOVA & SÁ, 2010).

De acordo com a classificação biofarmacêutica, a furosemida é um fármaco incluído na classificação IV, logo, apresenta baixa solubilidade e permeabilidade, fatores que dificultam tanto a dissolução como a absorção por via oral (AMIDON et al., 1995).

O emprego de excipientes hidrossolúveis é fator importante para garantir os parâmetros físico-químicos apropriados para a efetividade de formulações orais de furosemida (MACHADO et al., 2012).

Geralmente os fármacos manipulados em cápsulas requerem o uso de excipientes para completo enchimento das cápsulas, o que facilita o processo produtivo e a homogeneidade das dosagens, ou quando o ativo requer a utilização de substâncias para melhora das propriedades físico-químicas ou aumentar a estabilidade. Estes excipientes tem papel fundamental na efetividade e na velocidade de liberação do fármaco (BARBOSA, 2017) (WELLS, 2005).

Uma ferramenta de correlação in vitro/in vivo, é o IVIVC, trata-se de um modelo matemático preditivo **que descreve a relação entre uma propriedade** in vitro de

uma forma farmacêutica e uma possível resposta in vivo relevante. O emprego do método IVIVC depende de uma propriedade in vitro, principalmente a dissolução ou a taxa de liberação do fármaco e, a resposta in vivo, que é usualmente a concentração encontrada no plasma ou a taxa de absorção deste fármaco (TSUME et al, 2014).

3.1 FARMACOLOGIA DA FUROSEMIDA

Os diuréticos de alça apresentam alta potência, atuam **na porção ascendente da alça de Henle** dos néfrons, causando forte depleção de sódio e potássio. No Brasil, a Furosemida é a principal representante dessa classe em uso (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

A furosemida tem como mecanismo de ação o bloqueio do sistema de cotransporte de sódio, potássio e cloreto ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$) que se localiza na membrana do lúmen do ramo **espesso ascendente da alça de Henle** nos néfrons. A **sua ação diurética resulta da inibição da reabsorção** de sódio por esse sistema, causando aumento no volume urinário e diminuição da volemia. (RANG et al, 2016). Através desse mecanismo também se justifica o efeito adverso característico deste fármaco, que é a hipocalcemia (depleção de potássio plasmático), que pode resultar em aumento de toxicidade de vários fármacos (por exemplo digoxina e antiarrítmicos de classe III), bem como contrações musculares involuntárias, mialgias e arritmias (RANG et al, 2016) (PIROZZI et al., 2012).

O efeito farmacológico da furosemida tem início em aproximadamente 15 minutos após a administração **por via intravenosa e dentro de 1 hora** após administração oral. O fármaco apresenta forte ligação **às proteínas plasmáticas (mais de 98%), principalmente à albumina** (SANOFI, 2019).

Os empregos clínicos da furosemida abrangem desde edemas a controle de crises hipertensivas. O efeito anti-hipertensivo da furosemida se deve **ao aumento da excreção de sódio**, que causa menor reabsorção de água e, consequentemente, diminuição do volume sanguíneo. Esses mecanismos cursam com a diminuição da resposta dos músculos lisos vasculares frente ao estímulo vasoconstritor (SANOFI, 2019).

3.2 CONTROLE DE QUALIDADE

A RDC 67/2007 preconiza testes que devem ser aplicados às preparações manipuladas do estoque mínimo ou análises trimestrais como forma **de monitoramento do processo magistral**, realizados pelas farmácias de manipulação, como **caracteres organolépticos; pH; peso médio; grau ou teor alcoólico; densidade e volume**, estes realizados em laboratório próprio, já os testes de determinação de teor, dissolução e controle microbiológico, podem ser terceirizados por laboratório especializado à critério da farmácia (BARQUETTE et al., 2017) (BRASIL, 2007).

4. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 Determinação de peso

De acordo com os limites farmacopeicos, o limite de variação de peso para o conteúdo de cápsulas até 300 mg é de $\pm 10,0\%$. Todas as amostras advindas das farmácias de manipulação apresentaram valores dentro do preconizado. Para a formulação de referência, aplicou-se o limite para comprimidos não-revestidos de mais que 80 mg e menos que 250 mg, que é de $\pm 7,5\%$. Todas as amostras de Lasix® também cumpriram as especificações.

4.2 Determinação de teor

As soluções padrões foram obtidas de diluições nas concentrações de 16 µg/mL, 12 µg/mL, 8 µg/mL, 5 µg/mL e 2 µg/mL. Utilizou-se padrão de Furosemida SQR com pureza de 99,7% para a obtenção das soluções. A linearidade da reta foi de 0,9995. Com a equação da reta calculou-se as concentrações a partir dos resultados de

absorvância das amostras, e então, o resultado em % da quantidade **declarada de furosemida. Os resultados obtidos** das médias dos ensaios de teor estão demonstrados na tabela 3, os limites de aceitação de acordo com a monografia de furosemida comprimidos **da farmacopeia brasileira 6 Edição** compreende o intervalo de 90,0% a 110,0% da quantidade declarada de C12H11ClN2O5S. Com base nestes limites, o referencial (Lasix®) e as amostras das farmácias 2 e 3 apresentaram valores satisfatórios, apesar de a amostra da farmácia 3 atingir valores próximos ao limite inferior de aceitabilidade. A amostra 1 não cumpriu com as especificações, teve resultado inferior a 90,0% e foi reprovada no teste.

4.3 Uniformidade de doses unitárias

Através dos valores de teor e de peso médio, foi possível calcular a uniformidade de doses **pelo método de variação de peso.** Com os resultados individuais para 10 amostras, também pôde-se **calcular o valor de aceitação (VA).**

O medicamento cumpre **o teste de uniformidade de doses unitárias** se for verificado Valor de aceitação calculado menor ou igual a $L_1=15,0$, **para as 10 primeiras unidades testadas.**

Todas as amostras apresentaram valores aceitáveis de VA, o que indica a uniformidade de teor por unidades de medicamento.

4.4 Perfil de dissolução

A comparação entre as dissoluções de diferentes formulações é um parâmetro útil para avaliação do comportamento de dois medicamentos, antes que sejam submetidos ao estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, bem como em casos onde é possível isentar algumas dosagens para esse mesmo teste, e também para confirmar a reprodutibilidade em alterações pós-registro (BRASIL, 2019).

As soluções-padrão de Furosemida utilizadas para o **perfil de dissolução seguiram as** mesmas diluições empregadas no doseamento, entretanto, utilizando tampão fosfato pH 5.8 como diluente. A leitura das absorvâncias foi realizada por espectrofotometria em 271 nm, utilizando tampão fosfato pH 5.8 como branco. O valor de linearidade obtido foi de 0,9999.

Com estes resultados foi possível calcular a % de ativo dissolvido para cada intervalo de tempo a partir das absorvâncias. As curvas correspondem ao valor médio das análises realizadas em triplicata, conforme descrito no gráfico: De acordo com os valores de aceitação exigidos pelo método, somente o medicamento referência e o manipulado da farmácia 1 obtiveram êxito, atingindo pelo menos 80% da quantidade declarada dissolvida ao final de 60 minutos.

O medicamento da farmácia 1 apresentou liberação sustentada em relação aos demais, mesmo com teor obtido no teste de doseamento inferior ao preconizado, conseguiu cumprir as especificações do teste de dissolução.

Os demais manipulados, apesar de apresentarem teor apropriado **em relação à quantidade declarada,** não obtiveram resultados satisfatórios em suas dissoluções, atingindo liberação máxima de 69,41% e 69,35% respectivamente.

A RDC 31 de 2010 classifica **como Forma Farmacêutica de Liberação Imediata** as formulações que apresentam **dissolução média de no mínimo 75%** do princípio ativo em até 45 minutos. Deste modo, **o medicamento de referência (Lasix®)** se encontra nesta classificação, enquanto os manipulados não atingiram valor equivalente para tal.

As formas **farmacêuticas de liberação imediata** também podem ser divididas em dissolução rápida ou muito rápida, esta última é definida por liberação mínima de 85% de ativo em até 15 minutos (BRASIL, 2010). O medicamento referência apresentou estas características

Quando a liberação do fármaco é caracterizada como liberação imediata, a avaliação **do perfil de dissolução comparativo** através do fator de semelhança (F2)

perde seu valor discriminativo, não se aplicando nestes casos (BRASIL, 2010). Estudo realizado por Machado et al (2012) testou quatro formulações **para cápsulas de furosemida 20 mg.** Foi evidenciado que a utilização de excipientes hidrossolúveis e de agente molhante, resultou em melhor liberação do fármaco no teste de dissolução quando comparado às formulações sem este agente e que se empregou amido como diluente.

A Eficiência de dissolução é um dos parâmetros aplicados ao perfil de dissolução desenvolvido por Khan e Rhodes (1975), descreve a extensão da liberação e a velocidade deste processo. Esse parâmetro correlaciona **a quantidade real de fármaco dissolvida no meio** em relação ao máximo de liberação possível, e é indicativo da biodisponibilidade in vivo (SERRA et al, 2007). Os resultados de (ED %), calculados com base no perfil de **dissolução, estão descritos na tabela.** Quando os resultados **do perfil de dissolução comparativo** não demonstrarem semelhança, a critério da ANVISA, poderá ser necessário a realização de testes de Biodisponibilidade **Relativa/Bioequivalência para comprovação** da equivalência **terapêutica entre os medicamentos** em questão (BRASIL, 2010).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nenhuma das amostras de cápsulas de furosemida **obtidas em farmácias de manipulação** cumpriram **com todos os parâmetros farmacopeicos.** Não é possível garantir a mesma efetividade terapêutica dos medicamentos manipulados analisados, fazendo-se necessário o emprego de novos testes e com quantidade maior de amostras para confirmação da eficácia.

Em razão das diferenças verificados nos perfis de dissolução entre os produtos submetidos, observa-se a necessidade de realização de estudos in vivo para que possa ser verificada a real similaridade entre as formulações **em relação ao medicamento referência**, através de estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.