

QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE CLORIDRATO DE METFORMINA 500 MG COMERCIALIZADAS NO MUNICÍPIO DE CASCAVEL PR

BATISTA, Maricele Sauer Neto¹

GONÇALVES, Kelma Fabiola²

MORAES, Amanda Girotto de³

OENNING, Deisi da Silva⁴

ZANIN, Giovane Douglas⁵

Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas manipuladas de cloridrato de metformina 500 mg por meio da execução de ensaios físico-químicos de controle de qualidade, seguindo os parâmetros estabelecidos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Foram analisados dois lotes distintos de cápsulas, identificados como Manipulado 1 e Manipulado 2, submetidos aos ensaios de uniformidade de peso, doseamento, desintegração e dissolução. Os resultados obtidos demonstraram que ambos os lotes atenderam aos critérios de aceitação nos ensaios de uniformidade de peso, com coeficientes de variação inferiores a 4%, e no doseamento, com teor de princípio ativo dentro da faixa de 90% a 110% do valor declarado. O tempo de desintegração para ambos os lotes esteve abaixo do limite máximo de 30 minutos, evidenciando conformidade. Entretanto, no ensaio de dissolução, as cápsulas apresentaram percentual dissolvido inferior a 80% em 30 minutos, configurando não conformidade quanto à liberação do princípio ativo. Os dados obtidos indicam a necessidade de revisão do processo magistral de manipulação, especialmente em relação aos fatores tecnológicos que possam interferir na dissolução do fármaco, ou ainda, uma reavaliação da própria execução do ensaio para excluir possíveis falhas analíticas.

PALAVRAS-CHAVE: Fármacos. Físico-químicos. Desintegração. Dissolução. Doseamento.

¹Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. Graduada em Pedagogia pelo Centro Universitário Internacional Uninter. E-mail: msnbatista@minha.fag.edu.br.

²Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: Kfgoncalves1@minha.fag.edu.br.

³Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: Agmorais@minha.fag.edu.br.

⁴Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: dsoenning@minha.fag.edu.br

⁵Professor orientador do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

1. INTRODUÇÃO

O controle de qualidade de medicamentos representa uma etapa fundamental para assegurar a eficácia terapêutica e a segurança do paciente durante o tratamento farmacológico. Essa importância torna-se ainda mais evidente nas formas farmacêuticas sólidas orais manipuladas, como as cápsulas, cuja variabilidade entre unidades pode comprometer a biodisponibilidade do princípio ativo e, consequentemente, os resultados clínicos esperados (Silva; Lima; Oliveira, 2020).

Entre os medicamentos amplamente utilizados na prática clínica destaca-se o cloridrato de metformina, considerado o fármaco de primeira escolha no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Sua ação hipoglicemiante ocorre, principalmente, por meio da redução da produção hepática de glicose e aumento da captação periférica, além de favorecer o perfil metabólico do paciente (Santos; Costa, 2019). O uso contínuo desse medicamento exige formulações estáveis e confiáveis, tanto nas apresentações industriais quanto nas manipuladas, reforçando a necessidade de avaliações criteriosas do seu controle de qualidade (Almeida; Barbosa; Moraes, 2020).

A Farmacopeia Brasileira 6ª edição estabelece os parâmetros obrigatórios para os ensaios de controle de qualidade aplicáveis a formas farmacêuticas sólidas, entre os quais se destacam a uniformidade de peso, o doseamento do princípio ativo, o teste de desintegração e o teste de dissolução (Brasil, 2019). Falhas nesses critérios podem comprometer a eficácia terapêutica, levando o paciente a situações de subdosagem ou superdosagem, com riscos clínicos importantes (Ferreira; Souza, 2018).

Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg manipuladas, por meio da aplicação dos principais testes físico-químicos preconizados na Farmacopeia Brasileira, a fim de verificar sua conformidade com os padrões estabelecidos e discutir os resultados obtidos.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi conduzido no laboratório de controle de qualidade farmacêutico do Centro Universitário Assis Gurgacz, durante a realização do estágio

da disciplina de Produção de Medicamentos, seguindo os padrões metodológicos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (Brasil, 2019).

Foram analisadas cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg manipuladas, identificadas como Manipulado 1 (lote 105999) e Manipulado 2 (lote 154859), ambas acondicionadas adequadamente e dentro do prazo de validade no momento da análise.

Os ensaios físico-químicos de controle de qualidade foram realizados utilizando os seguintes materiais e equipamentos: balança analítica da marca Gehaka, modelo AG2000, utilizada para a pesagem individual das cápsulas e determinação do peso médio; aparelho desintegrador Electrolab, modelo ED-2L, empregado no teste de desintegração; espectrofotômetro da marca Tecno, modelo UV-5100, para as análises de absorbância no doseamento e na dissolução; e aparelho dissolutor da marca Nova Ética, modelo 299, utilizado no teste de dissolução.

Para o preparo do meio de dissolução, foi utilizado tampão fosfato de potássio dibásico di-hidratado ($\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), lote 839227. O tampão foi preparado dissolvendo-se 13,6 g da substância em aproximadamente 800 mL de água destilada. A solução teve seu pH ajustado para 7,4 por adição controlada de solução de NaOH 1 M, sob agitação e monitoramento. Após o ajuste, o volume foi completado para 1.000 mL com água destilada. Todos os reagentes utilizados apresentavam grau analítico.

Para a construção da curva de calibração utilizada no doseamento e no teste de dissolução foi preparada uma solução-mãe com 50 mg de metformina cloridrato P.A. dissolvidos em 100 mL do tampão fosfato. A partir desta, foram obtidas soluções-padrão nas concentrações de 0,025 mg/mL, 0,050 mg/mL, 0,075 mg/mL, 0,100 mg/mL e 0,125 mg/mL, utilizadas para quantificação do teor do princípio ativo por espectrofotometria UV-Vis no comprimento de onda de 233 nm.

2.1 Uniformidade de Peso

O ensaio de uniformidade de peso foi realizado com o objetivo de avaliar a homogeneidade de massa entre as cápsulas manipuladas de cloridrato de metformina 500 mg, conforme metodologia preconizada na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019).

Foram selecionadas, de forma aleatória, dez cápsulas de cada amostra manipulada, identificadas como Manipulado 1 e Manipulado 2. Cada cápsula foi

pesada individualmente em balança analítica devidamente calibrada, previamente nivelada e limpa. Antes das pesagens, a balança foi zerada para cada unidade, assegurando a precisão da leitura. Os valores de massa individual foram anotados e, com base nesses dados, calculou-se o peso médio.

Em seguida, determinou-se o desvio de cada cápsula em relação ao peso médio, calculando o desvio absoluto e o desvio percentual individual. Também foram calculados o desvio padrão e o coeficiente de variação (%CV) como medida estatística geral da amostra. Os resultados foram confrontados com os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, que estabelece que, para formas farmacêuticas com peso superior a 250 mg, até duas unidades podem apresentar variação entre $\pm 5\%$, e nenhuma pode exceder $\pm 10\%$.

O ensaio foi conduzido sob temperatura ambiente controlada, com registro rigoroso de cada etapa, garantindo a rastreabilidade e a confiabilidade dos resultados obtidos.

2.2 Doseamento

O ensaio de doseamento foi realizado com o objetivo de quantificar o teor de princípio ativo presente nas cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg, de acordo com a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019). Este teste é essencial para assegurar que cada unidade farmacêutica contenha a quantidade correta de fármaco, garantindo a eficácia terapêutica e a segurança do paciente.

Inicialmente, as cápsulas foram abertas e o conteúdo de pó de cada amostra foi cuidadosamente transferido para balões volumétricos. A quantidade equivalente a 500 mg de cloridrato de metformina foi pesada e dissolvida em solução apropriada, completando-se o volume até 100 mL com o diluente indicado. As soluções foram agitadas até completa homogeneização e posteriormente filtradas para remoção de partículas em suspensão, garantindo maior precisão na leitura espectrofotométrica.

As análises de absorbância foram realizadas em espectrofotômetro UV-Vis, utilizando comprimento de onda de 233 nm. A quantificação foi baseada na curva de calibração construída a partir de soluções padrão em cinco concentrações: 0,025 mg/mL, 0,050 mg/mL, 0,075 mg/mL, 0,100 mg/mL e 0,125 mg/mL. A linearidade da

curva de calibração foi verificada e expressa pela equação da reta, atendendo aos critérios exigidos pela legislação vigente para ensaios de validação analítica.

As absorbâncias obtidas das amostras foram inseridas na equação da reta para o cálculo das concentrações reais. A partir desses valores, foi possível calcular o teor percentual do princípio ativo contido em cada lote analisado, permitindo a comparação com os limites de especificação da Farmacopeia, os quais estabelecem que o teor de metformina deve estar entre 90,0% e 110,0% do valor declarado.

2.3 Desintegração

O ensaio de desintegração foi realizado com o objetivo de avaliar o tempo necessário para que as cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg se desintegrem completamente em meio líquido, permitindo a liberação do princípio ativo. Este ensaio é essencial para garantir que o medicamento se desfaça de maneira adequada no trato gastrointestinal, assegurando a sua biodisponibilidade, conforme preconizado na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019).

Foram analisadas seis unidades de cápsulas de cada lote manipulado (Manipulado 1 e Manipulado 2). Cada cápsula foi introduzida individualmente nos tubos do aparelho de desintegração, contendo água purificada como meio de ensaio, mantida à temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, simulando as condições fisiológicas do organismo humano. O cesto do equipamento foi acionado com movimentos de imersão e emersão constantes, permitindo o contato contínuo das cápsulas com o líquido.

O tempo decorrido até a completa desintegração de cada cápsula foi cronometrado individualmente. Considerou-se desintegrada a cápsula que não apresentasse mais partículas visíveis de revestimento sólido no final do ensaio, conforme critério estabelecido na Farmacopeia. Os tempos registrados foram anotados e posteriormente comparados ao limite máximo permitido de 30 minutos para cápsulas duras.

2.4 Dissolução

O ensaio de dissolução foi realizado com o objetivo de avaliar a liberação do princípio ativo cloridrato de metformina 500 mg a partir das cápsulas manipuladas,

conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019). Esse ensaio é essencial para estimar a disponibilidade do fármaco no organismo após administração oral.

Foram analisadas seis unidades de cápsulas de cada amostra, denominadas Manipulado 1 e Manipulado 2. O ensaio foi conduzido em dissolutor de pás (aparelho tipo II), sob rotação de 50 rpm, com volume de 100 mL de tampão fosfato de potássio dibásico di-hidratado ($2H_2O$), lote 839227, previamente preparado, mantido à temperatura constante de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. As condições do ensaio foram estabelecidas para simular o meio fisiológico do trato gastrointestinal.

Após 30 minutos de agitação, alíquotas de amostras foram coletadas, filtradas e analisadas por espectrofotometria UV-Vis, utilizando comprimento de onda 233 nm. As leituras de absorbância obtidas foram comparadas com a curva de calibração previamente construída, utilizando padrões de concentração entre 0,025 mg/mL e 0,125 mg/mL. A partir das absorbâncias medidas, foram calculadas as concentrações dissolvidas e, posteriormente, expressas em porcentagem da dose teórica de 500 mg.

Os resultados foram confrontados com o limite de aceitação estabelecido na Farmacopeia Brasileira, o qual exige que, para cápsulas contendo metformina, no mínimo 80% da dose declarada seja dissolvida no tempo especificado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Uniformidade de peso

O ensaio de uniformidade de peso foi realizado com o intuito de avaliar a consistência da massa das cápsulas manipuladas de cloridrato de metformina 500 mg, garantindo que cada unidade contenha uma dose uniforme do princípio ativo.

O peso médio das cápsulas do Manipulado 1 foi de 571,06 mg, com coeficiente de variação (CV%) de 2,02%. Já o Manipulado 2 apresentou peso médio de 767,93 mg e CV% de 3,06%. Nenhuma das cápsulas ultrapassou o limite de $\pm 10\%$ de variação em relação ao peso médio, e em ambos os lotes, no máximo duas cápsulas excederam a faixa de $\pm 5\%$, atendendo, assim, aos critérios da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019).

Os dados indicam boa uniformidade entre as cápsulas de ambos os manipulados, o que é essencial para garantir a segurança e eficácia terapêutica do

medicamento. A ausência de grandes desvios sugere que os processos de pesagem e encapsulamento foram bem conduzidos, com controle satisfatório sobre a quantidade de pó transferida para cada cápsula.

Resultados semelhantes foram observados por Lima et al. (2021), que analisaram cápsulas manipuladas de metformina em farmácias magistrais e também encontraram variações dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopeia. Outro estudo conduzido por Ferreira e colaboradores (2020) destacou que a uniformidade de peso é um dos principais indicadores da qualidade de formas farmacêuticas sólidas e que falhas nesse teste estão geralmente associadas à má calibração dos equipamentos ou à inconsistência no fluxo de pó durante a encapsulação.

3.2 Doseamento

O ensaio de doseamento foi realizado com o objetivo de determinar o teor de princípio ativo presente nas cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg, a fim de verificar sua conformidade com os limites estabelecidos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019).

Foram analisadas duas amostras de cápsulas manipuladas (Manipulado 1 e Manipulado 2). As absorvâncias das amostras foram determinadas por espectrofotometria UV-vis, utilizando curva de calibração previamente construída com soluções padrão em concentrações conhecidas. Inicialmente, foram preparadas soluções padrão em cinco concentrações: 0,025; 0,050; 0,075; 0,100 e 0,125 mg/mL, a partir das quais foi construída a curva de calibração. As absorvâncias correspondentes às concentrações da curva estão apresentadas na Tabela 3.

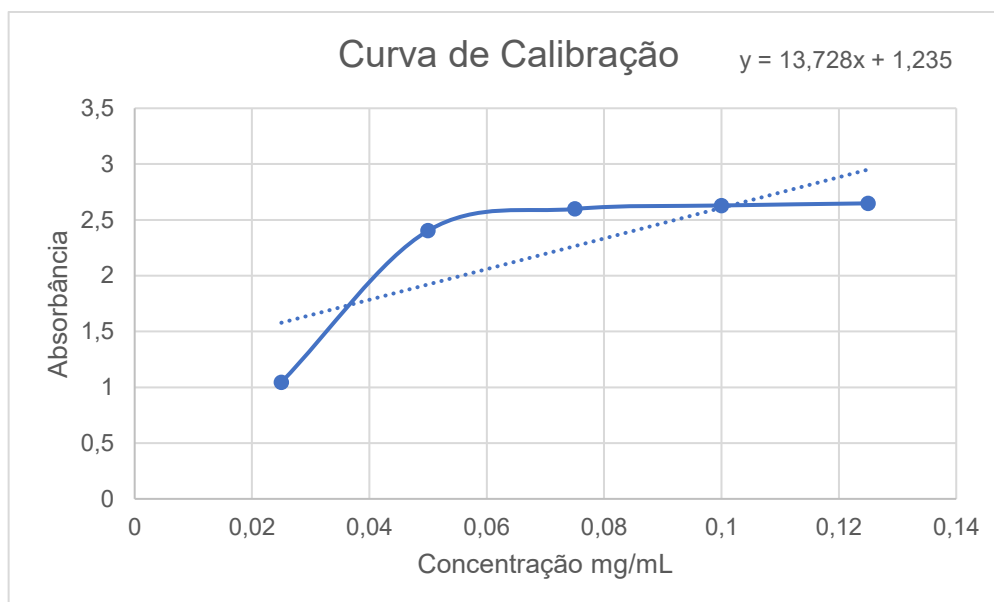
Tabela 1 - Tabela 3 – Curva de calibração

Concentração (mg/mL)	Absorvância
0,025	1,045
0,050	2,403
0,075	2,598
0,100	2,629
0,125	2,648

Fonte: as autoras.

A Figura 1 apresenta o gráfico da curva de calibração construída a partir das soluções padrão, evidenciando o comportamento da relação concentração vs. absorbância e a equação obtida.

Figura 1 – Curva de calibração obtida para o cloridrato de metformina 500 mg



Fonte: as autoras.

A equação obtida para a curva de calibração foi:

$$y = 13,728x + 1,235$$

Com base nas absorbâncias das amostras, os teores (%) foram calculados por meio de planilha validada previamente, conforme mostrado na Tabela 3.

Tabela 3 – Resultados do doseamento

Amostra	Absorbância	Teor (%)
Amostra 1 (Manipulado 1)	2,584	98,94
Amostra 2 (Manipulado 2)	2,544	97,42

Fonte: as autoras.

Os teores obtidos para as amostras analisadas foram de 98,94% para o Manipulado 1 e 97,42% para o Manipulado 2. Esses valores indicam que ambas as formulações apresentaram teor de princípio ativo dentro dos limites aceitáveis

estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, que permite variação entre 90,0% e 110,0% do valor declarado para cápsulas de metformina.

A conformidade dos resultados sugere que o processo de manipulação utilizado foi eficaz, assegurando homogeneidade e precisão na dosagem do fármaco, sem perdas significativas por degradação ou inconsistência durante o preparo.

Estudo realizado por Silva et al. (2020), ao analisar cápsulas de metformina manipuladas em farmácias distintas, identificou teores variando entre 91,5% e 107,3%, demonstrando variações aceitáveis entre diferentes laboratórios. Já Oliveira e Souza (2021) ressaltam a importância da validação da curva de calibração e do controle de qualidade das soluções padrão para garantir exatidão no doseamento. Dessa forma, os valores obtidos no presente trabalho estão em conformidade com os achados da literatura especializada.

3.4 Dissolução

O ensaio de dissolução foi realizado com o objetivo de avaliar a liberação do cloridrato de metformina 500 mg a partir das cápsulas manipuladas, conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019).

Foram analisadas seis cápsulas do lote Manipulado 2. As amostras foram submetidas ao equipamento de dissolução (aparato II – pás), operando a 100 rpm, com 900 mL de tampão fosfato de potássio dibásico 2H₂O (lote 839227) a 37 ± 0,5 °C. Após 30 minutos de agitação, alíquotas foram coletadas, filtradas e analisadas por espectrofotometria UV.

As absorbâncias obtidas foram convertidas em concentrações utilizando-se a equação da curva de calibração previamente determinada pela equação (2):

$$x = \frac{y - 1,235}{13,728} \quad (2)$$

Em seguida, o percentual de dissolução foi calculado com base na concentração obtida, considerando o volume total de diluição e a quantidade teórica de princípio ativo presente na cápsula, com a fórmula da equação (3):

$$\% \text{ Dissolução} = \frac{C \times V}{\text{Dose}} \times 100 \quad (3)$$

Sendo:

- C = concentração obtida (mg/mL)
- V = volume final da solução (mL)
- Dose = 500 mg

Os resultados obtidos com o manipulado 1, encontram-se descritos na Tabela

4.

Tabela 4 – Resultados do ensaio de dissolução (manipulado 1)

Cápsula	Absorbância	Concentração (mg/mL)	Dissolução (%)
1	2,481	0,0979	19,58
2	2,461	0,0893	17,86
3	2,457	0,0960	19,20
4	2,453	0,0957	19,14
5	2,457	0,0890	17,80
6	2,441	0,0878	17,57

Fonte: as autoras.

Os resultados obtidos com o manipulado 2, encontram-se descritos na Tabela

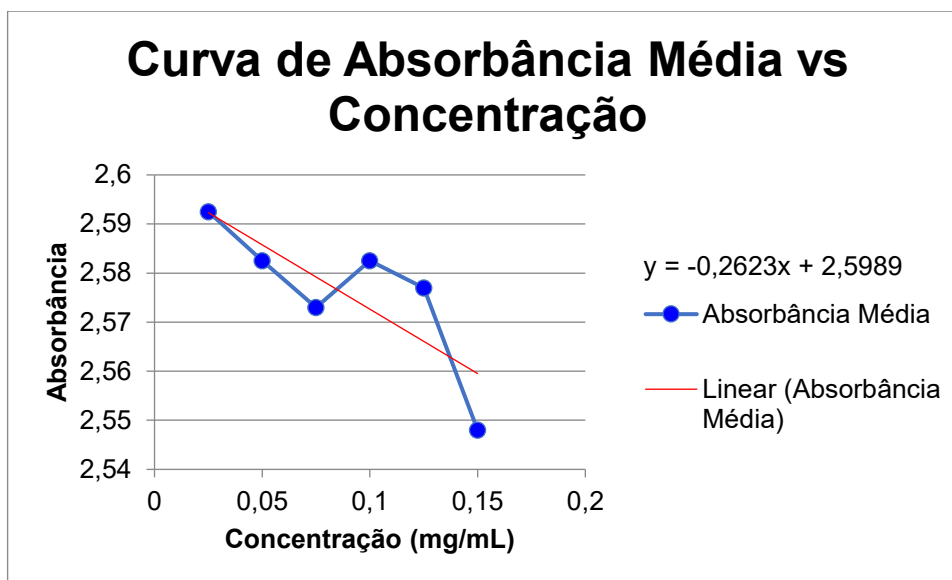
5.

Tabela 5 – Resultados do ensaio de dissolução (manipulado 2)

Cápsula	Absorbância	Concentração (mg/mL)	Dissolução (%)
1	2,704	0,1067	21,34
2	2,704	0,1067	21,34
3	2,689	0,1061	21,22
4	2,712	0,1071	21,41
5	2,697	0,1065	21,30
6	2,655	0,1048	20,96

Fonte: as autoras.

Figura 2 – Perfil de Dissolução das cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg



Fonte: as autoras.

Os resultados demonstraram que todas as cápsulas analisadas apresentaram percentuais de dissolução significativamente abaixo do mínimo exigido pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019), que estabelece como critério aceitável que, no mínimo, 80% do fármaco se dissolva em até 30 minutos para formas farmacêuticas de liberação imediata contendo metformina. Na Tabela 4, observa-se que os percentuais obtidos com o manipulado 1 que variaram de 17,57% a 19,58%, e na tabela 5 os resultados obtidos com o manipulado 2 que variam de 20,96% a 21,41% muito aquém do esperado, confirmando a não conformidade dos lotes testados no ensaio de dissolução.

A baixa eficiência na liberação do princípio ativo indica que houve falha no desempenho farmacotécnico das cápsulas analisadas. Essa não conformidade pode estar associada a uma série de fatores tecnológicos, incluindo a qualidade e quantidade dos excipientes utilizados, falhas na uniformidade da mistura, compressibilidade inadequada do pó, ou ainda deficiências nas propriedades físico-químicas da cápsula, como a ausência de desintegração completa. Tais falhas comprometem a biodisponibilidade do fármaco, podendo afetar diretamente a eficácia terapêutica do medicamento manipulado.

Estudos anteriores corroboram esses achados. Souza et al. (2020) destacam que falhas na etapa de dissolução são frequentemente atribuídas à ausência de

validação dos processos de produção em farmácias de manipulação. Já Dias et al. (2021), em uma investigação com cápsulas manipuladas de metformina, identificaram dissoluções inferiores a 60%, atribuídas à utilização de excipientes inadequados, como o estearato de magnésio, além da não realização de testes de desintegração. Esses dados reforçam a necessidade de adoção de boas práticas farmacotécnicas e de controle de qualidade nas etapas de produção, a fim de garantir a liberação e eficácia esperada do medicamento.

3.5 Teste de Desintegração

O teste de desintegração foi realizado com o intuito de avaliar o tempo necessário para a completa desintegração das cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg em meio aquoso, conforme os critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019). Foram utilizadas cápsulas dos dois lotes manipulados, sendo observado tempo de desintegração de 6 minutos para as cápsulas do Manipulado 1 e de 5 minutos para as cápsulas do Manipulado 2.

Ambos os tempos encontram-se dentro do limite máximo permitido de 30 minutos para formas farmacêuticas de liberação imediata. No entanto, apesar da conformidade observada neste ensaio, os resultados insatisfatórios obtidos na etapa de dissolução indicam que a simples desintegração da cápsula não foi suficiente para garantir a liberação eficaz do princípio ativo. Tal fato pode ser atribuído à formulação inadequada, ao tipo e à proporção dos excipientes utilizados ou à baixa solubilidade do pó na fase líquida, aspectos que merecem atenção e possíveis ajustes no processo de manipulação farmacêutica

4. CONCLUSÃO

A partir da execução dos ensaios físico-químicos de controle de qualidade realizados nas cápsulas manipuladas de cloridrato de metformina 500 mg, foi possível avaliar o desempenho dos dois lotes quanto aos parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019).

No teste de uniformidade de peso, ambos os lotes apresentaram variações dentro dos limites permitidos, com coeficientes de variação inferiores a 4%, o que

indica boa homogeneidade de massa entre as cápsulas analisadas. O ensaio de teor (doseamento) revelou concentrações de princípio ativo de 98,94% e 97,42%, estando dentro da faixa de 90% a 110% estabelecida como aceitável, sugerindo precisão no conteúdo das cápsulas.

O ensaio de desintegração, também conduzido conforme os critérios farmacopeicos, demonstrou tempos de 5 minutos para o Manipulado 2 e 6 minutos para o Manipulado 1, ambos muito inferiores ao limite máximo de 30 minutos, o que comprova a adequada desagregação das cápsulas em tempo hábil para posterior liberação do fármaco.

Entretanto, o teste de dissolução evidenciou resultados abaixo do mínimo requerido: os percentuais de princípio ativo dissolvido após 30 minutos variaram entre 17,57% e 19,58% para o manipulado 1, 20,96% e 21,41% para o manipulado 2, bem aquém do valor mínimo de 80% exigido para formas farmacêuticas de liberação imediata. Este achado caracteriza não conformidade, sugerindo possíveis falhas tecnológicas no processo de manipulação, uso inadequado de excipientes ou inadequações físico-químicas da formulação.

Portanto, embora as cápsulas analisadas tenham atendido satisfatoriamente aos critérios de uniformidade de peso, teor e desintegração, o desempenho inadequado no teste de dissolução compromete sua efetiva biodisponibilidade, sendo necessária uma reavaliação crítica do processo de manipulação magistral com vistas à garantia da eficácia terapêutica do produto.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, P. R.; BARBOSA, L. F.; MORAES, C. G. Controle de qualidade em farmácias de manipulação: aspectos essenciais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 56, n. 2, p. 102-110, 2020.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 9 out. 2007.

FERREIRA, L. M.; SOUZA, M. P. Riscos relacionados à variabilidade em formas farmacêuticas sólidas manipuladas. **Revista Saúde em Foco**, v. 10, n. 1, p. 45-50, 2018.

SANTOS, J. P.; COSTA, D. M. Farmacologia clínica da metformina: revisão atualizada. **Revista Brasileira de Endocrinologia**, v. 25, n. 3, p. 35-42, 2019.

SILVA, A. R.; LIMA, F. J.; OLIVEIRA, S. P. Importância do controle de qualidade em cápsulas manipuladas: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 11, n. 4, p. 290-296, 2020.