



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DOS
EXCIPIENTES DE CÁPSULAS DE FUROSEMIDA
MANIPULADAS NAS FARMÁCIAS DE
MANAUS/AM**

PABLO ADELINO ESTEVAM BARBOSA

MANAUS

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PABLO ADELINO ESTEVAM BARBOSA

**AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DOS
EXCIPIENTES DE CÁPSULAS DE FUROSEMIDA
MANIPULADAS NAS FARMÁCIAS DE
MANAUS/AM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Amazonas, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora:

Prof^a Dr^a Kátia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos Geraldi

MANAUS

2017

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo (a) autor(a).

Barbosa, Pablllo Adelino Estevam

B238a Avaliação da Funcionalidade dos Excipientes de Cápsulas de Furosemida Manipuladas nas Farmácias de Manaus/AM / Pablllo Adelino Estevam Barbosa. 2017

87 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Kátia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos
Geraldi

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade Federal do Amazonas.

1. Furosemida. 2. Excipientes. 3. Farmácia Magistral. 4.
Biofarmacotécnica. 5. Classificação Biofarmacêutica. I. Geraldi,
Kátia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos II. Universidade
Federal do Amazonas III. Título

**AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE DOS
EXCIPIENTES DE CÁPSULAS DE FUROSEMIDA
MANIPULADAS NAS FARMÁCIAS DE MANAUS/AM**

PABLO ADELINO ESTEVAM BARBOSA

Esta dissertação foi julgada para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração: Bioanálise e Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos, Linha de pesquisa: Desenvolvimento, Avaliação da Qualidade e da Utilização de Insumos e Produtos Farmacêuticos e Cosméticos. Aprovada em sua forma final pelo programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

Profa. Dra. Marne Vasconcellos

Coordenadora – UFAM

Apresentado perante a Banca Examinadora composta pelos professores

Prof^a Dr^a Kátia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos Geraldi

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UFAM

Prof^a. Dr^a. Tatiane Pereira de Souza

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UFAM

Prof^a Dr^a Éllen Regina da Costa Paes

Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UFAM

Manaus, 26 de setembro de 2017.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a minha mãe Léia Estevam, que esteve presente em todos os momentos mais difíceis me dando força e ouvindo minhas angústias.

A minha orientadora professora Dr^a Kátia Solange que me acolheu com tanto carinho neste projeto. Sem ela eu não teria finalizado esta dissertação. Seu empenho e aposta em mim foram fundamentais para a realização e conclusão desta obra.

A todos que me incentivaram direta ou indiretamente na conclusão deste projeto.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter sido meu eterno companheiro ao longo da vida e da conclusão deste trabalho.

Ao professor Dr^o Emerson Lima, membro titular deste programa, que assinou minha carta de aceite em condições extremamente adversas. E com toda atenção e generosidade, ele com uma atitude de nobreza me fez essa gentileza, apesar de não ter executado o projeto em sua linha de pesquisa. A ele minha respeitosa gratidão.

A professora Dr^a Kátia Solange, minha orientadora, que foi fundamental para o cumprimento desta obra. Ela soube ser humana e profissional no momento mais difícil que passei no mestrado, onde quase resolvi desistir. No entanto ela me afagou com extremo altruísmo, sendo uma parceira inquestionável. Muito obrigado.

A professora Dr^a Patrícia Almeida, que foi uma conselheira de primeira qualidade.

Aos meus colegas de mestrado que direta e indiretamente me fortaleceram e compartilharam seus conhecimentos comigo.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas que contribuíram para elencar meus conhecimentos.

À FIOCRUZ e ao PPGRACI (Programa de Pós-Graduação em Cirurgia) que abriram as portas para realização das disciplinas optativas.

“Querem que vos ensine o modo de chegar à ciência verdadeira? Aquilo que se sabe, saber que se sabe; aquilo que não se sabe, saber que não se sabe; na verdade é este o saber.”

Confúcio

RESUMO

Administração e absorção oral de fármacos dependem essencialmente da solubilidade aquosa e da permeabilidade intestinal da molécula, que são parâmetros fundamentais para a biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Os excipientes exercem funções bem estabelecidas na composição dos medicamentos, podendo aumentar a estabilidade, solubilidade, absorção e eficácia do fármaco. Consequentemente, o uso inadequado de um excipiente pode impactar na etapa biofarmacêutica, sobretudo na sua solubilização e permeação, o que irá refletir na etapa farmacocinética. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), baseado nas propriedades de solubilidade e permeabilidade, é uma ferramenta que surgiu na década de 1990 para auxiliar na previsão da biodisponibilidade dos fármacos. O BCS classifica o fármaco em quatro categorias, em que os fármacos de Classe I possuem alta solubilidade e permeabilidade, ao passo que os fármacos de Classe IV possuem baixa solubilidade e permeabilidade. A furosemida é classificada, de acordo com o BCS, como fármaco de Classe IV e, desta forma, é uma substância de difícil solubilização e permeação. Os estudos de dissolução *in vitro*, permitem avaliar o perfil de dissolução do fármaco, mediante simulação de condições fisiológicas do trato gastrointestinal (TGI), para determinar a sua cinética de liberação ou biodisponibilidade, fundamentais para a avaliação da equivalência farmacêutica entre diferentes fabricantes do mesmo medicamento. E com intuito de estimar se há veracidade no uso de excipientes padronizados para formulação do fármaco, bem como se o tamanho da cápsula influencia ou não na dissolução do fármaco, foram manipuladas cápsulas de furosemida número 2 e 4 utilizando os excipientes recomendados pelas literaturas, e posteriormente comparadas com as formulações das farmácias. Neste sentido, o presente trabalho avaliou, por meio de testes farmacopeicos *in vitro* que determinam a biodisponibilidade do fármaco, se as farmácias de manipulação de Manaus utilizaram os excipientes propostos pelas literaturas técnicas e científicas que garantam a dissolução da furosemida manipulada em cápsulas, bem como os parâmetros de qualidade para as formas farmacêuticas sólidas orais. Nem todas as farmácias cumpriram com os requisitos mínimos de qualidade preconizados pelas farmacopeias. Para avaliar a liberação do fármaco, foram traçados perfis de dissolução da furosemida em tampão fosfato pH 5,8. Os resultados obtidos indicaram diferenças significativas na velocidade e quantidade de furosemida liberada, e apenas 1 farmácia foi aprovada no teste de dissolução, no segundo estágio, e que a cápsula número 2 é a mais indicada. Sendo assim, foi constatado que para os fatores biofarmacêuticos da furosemida sejam melhorados, se faz necessária a adição de excipientes adequados, e que eles exercem influência substancial na velocidade de liberação do fármaco. O uso inapropriado dos seus excipientes afetam a solubilidade e permeabilidade e, por conseguinte, sua biodisponibilidade, prejudicando a resposta clínica e tratamento do paciente.

Palavras-chave: furosemida, excipientes, farmácia magistral, biofarmacotécnica, classificação biofarmacêutica

ABSTRACT

Oral administration and absorption of drugs depend essentially on the aqueous solubility and intestinal permeability of the molecule, which are key parameters for bioavailability and therapeutic efficacy. The excipients exert well-established roles in the composition of the medicaments, which may increase the stability, solubility, absorption and efficacy of the drug. Consequently, the inappropriate use of an excipient may impact the biopharmaceutical stage, especially in its solubilization and permeation, which will reflect in the pharmacokinetic stage. The Biopharmaceutical Classification System (BCS), based on the properties of solubility and permeability, is a tool that emerged in the 1990s to help predict the bioavailability of the drugs. BCS classifies the drug into four categories, where Class I drugs have high solubility and permeability, while Class IV drugs have low solubility and permeability. Furosemide is classified, according to BCS, as a Class IV drug and, therefore, is a substance of difficult solubilization and permeation. In vitro dissolution studies allow the dissolution profile of the drug to be evaluated by simulation of physiological conditions of the gastrointestinal tract (GIT) to determine its release or release rate kinetics, which are fundamental for the evaluation of pharmaceutical equivalence between different manufacturers of the same product. And in order to estimate whether there is truthfulness in the use of standard excipients for drug formulation, as well as whether or not the size of the capsule influences the dissolution of the drug, furosemide capsules number 2 and 4 were manipulated using the excipients recommended by the literature, and later compared to formulations of pharmacies. In this sense, the present study evaluated, by means of in vitro pharmacopoeial tests that determine the drug's drug availability, if the manipulation pharmacies of Manaus used the excipients proposed by the technical and scientific literature that guarantee the dissolution of manipulated furosemide in capsules, as well as the quality parameters for oral solid dosage forms. Not all pharmacies have met the minimum quality requirements recommended by pharmacopoeias. To assess drug release, dissolution profiles of furosemide were plotted in phosphate buffer pH 5.8. The results obtained indicated significant differences in the rate and amount of furosemide released, and only 1 pharmacy was approved in the dissolution test in the second stage, and capsule number 2 is the most indicated. Thus, it was found that for the biopharmaceutical factors of furosemide to be improved, it is necessary to add suitable excipients, and that they exert substantial influence on the rate of drug release. The inappropriate use of its excipients affect the solubility and permeability and, therefore, its bioavailability, impairing the clinical response and treatment of the patient.

Key words: furosemide, excipients, master pharmacy, biopharmacotechnics, biopharmaceutical classification

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação gráfica da cápsula Conisnap na posição aberta.....	22
Figura 2: Cápsulas sendo imersas para coloração em um equipamento de produção de invólucros automatizados.....	23
Figura 4: Cápsulas de gelatina mole.....	24
Figura 5: O impacto da variabilidade do excipiente sobre o medicamento.....	28
Figura 6: Mecanismo de ação da furosemida.....	36
Figura 7: Estrutura molecular da furosemida.....	36
Figura 8: Distribuição da massa de cada unidade em relação à média (linha verde) e aos limites superior (linha vermelha) e inferior (linha laranja).....	53
Figura 9: Curva de calibração obtida para soluções de furosemida SQR em NaOH 0,1 a 271 nm.....	55
Figura 10: Resultados do teste de uniformidade de conteúdo de furosemida com 10 ou 30 unidades das amostras.....	59
Figura 11: Média do tempo de desintegração calculado para cada lote estudado.....	61
Figura 12: Curva de calibração obtida para soluções de furosemida SQR em tampão fosfato pH 5,8.....	62
Figura 13: Perfil médio de dissolução dos lotes estudados, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação da furosemida por espectrofotômetro de UV a 271 nm, utilizando tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução e aparato de pás a 50 rpm.....	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Excipientes usados em formas farmacêuticas sólidas.....	26
Quadro 2: Sistema de Classificação Biofarmacêutica de Fármacos.....	30
Quadro 3: Classificação biofarmacêutica de alguns fármacos, baseada nos dados de hidrossolubilidade e permeabilidade.....	31
Quadro 4: Excipientes, função e quantidade usual.....	33
Quadro 5: Excipiente testado e aprovado para a formulação ótima da furosemida.....	37
Quadro 6: Valores das constantes para o cálculo do VA.....	45
Quadro 7: Critérios de aceitação da variação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (BRASIL, 2010).....	51
Quadro 8: Critérios de aceitação para o teste de uniformidade de conteúdo de cápsulas e comprimidos contendo dose de fármaco igual ou superior a 25mg (adaptado de BRASIL, 2010).....	56
Quadro 9: Critérios de aceitação para o tempo de desintegração máximo para todas as unidades testadas (adaptado de BRASIL, 2010).....	60
Quadro 10: Critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata (adaptado de BRASIL, 2010).....	62
Quadro 11: Composição do excipiente DILUCAP (FERREIRA, 2008).....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição e percentual de cada substância nas cápsulas manipuladas utilizando o excipiente padronizado por VILLANOVA e SÁ (2010)	50
Tabela 2: Composição dos excipientes utilizados pelas Farmácias avaliadas na manipulação de cápsulas de furosemida 40 mg.....	50
Tabela 3: Valores experimentais obtidos para determinação do peso médio e limites de variação permitidos para o comprimido* de referência e as cápsulas manipuladas.....	52
Tabela 4: Teor calculado, em triplicata, para cada lote estudado.....	56
Tabela 5: Valores experimentais obtidos para o estágio 1 do teste de uniformidade de conteúdo para o comprimido de referência e as cápsulas manipuladas.....	57
Tabela 6: Valores experimentais obtidos para o estágio 2 do teste de uniformidade de conteúdo para o comprimido de referência e as cápsulas manipuladas	58
Tabela 7: Tempos experimentais para a desintegração de todas as sextuplicatas de cada lote estudado	61
Tabela 8: Teor de furosemida calculado para as alíquotas coletadas em 30 e 60 minutos no estágio 1 do teste de dissolução para o comprimido de referência e as cápsulas manipuladas	63
Tabela 9: Teor de furosemida calculado para as alíquotas coletadas em 30 e 60 minutos para as amostras com chances de aprovação no Estágio 2 do teste de dissolução.....	65
Tabela 10: Percentual médio (n=6) da quantidade declarada de furosemida dissolvida no meio para as alíquotas coletadas entre os tempos de 2 a 180 minutos para o comprimido de referência e as cápsulas manipuladas.....	67
Tabela 11: Resumo das aprovações e reprovações de todos os lotes de produtos analisados	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
IPEC	Conselho Internacional de Excipientes Farmacêuticos
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
FDA	Órgão governamental dos Estados Unidos da América responsável pelo controle de alimentos, medicamentos e cosméticos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
CRF/AM	Conselho Regional de Farmácia do Estado do Amazonas
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
LTDA	Sociedade Empresarial de Responsabilidade Limitada
PVC	Policloreto de Polivinila
DPR	Desvio Padrão Relativo
TGI	Trato Gastrointestinal
p.a	Para Análise (Reagente que tem o grau de pureza exigido para não interferir nas análises aos quais será usado)
VR	Valor Rotulado
VA	Valor de Aceitação
UV	Ultravioleta
NaOH	Hidróxido de Sódio
Na	Sódio

K	Potássio
Cl	Cloro
cm	Centímetros
mm	Milímetro
mg	Miligrama
mL	Mililitro
µg	Micrómetro
nn	Nanômetro
M	Molar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 Formas Farmacêuticas Sólidas Orais	21
2.1.1 Conceito	21
2.2 Cápsulas	22
2.3 Excipientes.....	24
2.3.1 Conceito	24
2.3.2 Tipos de Excipientes para Cápsulas	25
2.3.3 Variabilidade dos Excipientes	25
2.4 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS)	29
2.4.1 Interferência dos Excipientes na Biodisponibilidade dos Fármacos.....	32
2.5 Farmácias de Manipulação	33
2.5.1 Conceito	33
2.6 Padronização dos Excipientes.....	34
2.7 Furosemida.....	35
2.7.1 Indicações Clínicas.....	35
2.7.2 Mecanismo de Ação	35
2.7.3 Características físicas e químicas.....	36
2.7.4 Classificação Biofarmacêutica	37
2.7.5 Excipientes Propostos na Literatura.....	37
3. OBJETIVOS	38
3.1 Geral.....	38
3.2 Específico.....	38
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	39

4.1. Material.....	39
4.1.1 Obtenção da Amostra.....	39
4.1.2 Substância Química de Referência.....	39
4.1.3 Reagentes e Vidrarias.....	40
4.1.4 Equipamentos.....	41
4.2 Métodos.....	41
4.2.1 Preparo das cápsulas com excipiente padronizado na literatura.....	41
4.2.1.1 Preparo do excipiente padronizado na literatura.....	41
4.2.1.2 Determinação da densidade aparente dos pós.....	42
4.2.1.3 Manipulação das cápsulas.....	42
4.2.2 Controle físico-químico de qualidade.....	42
4.2.2.1 Variação de peso e peso médio.....	42
4.2.2.1.1 Variação do peso e peso médio dos comprimidos.....	42
4.2.2.1.2 Variação do peso e peso médio das cápsulas.....	43
4.2.2.2 Desintegração.....	43
4.2.2.3 Determinação do teor de furosemida.....	43
4.2.2.4 Determinação da uniformidade de conteúdo.....	45
4.2.2.5 Teste de Dissolução.....	46
4.2.2.5.1 Construção da curva de calibração para quantificação da furosemida no ensaio de dissolução.....	46
4.2.2.5.2 Preparo do meio de dissolução.....	46
4.2.2.5.3 Teste de dissolução propriamente dito.....	47
4.2.2.5.4 Determinação do perfil de dissolução do medicamento referência, das cápsulas das farmácias, das cápsulas nº 2 e nº 4 contendo furosemida.....	47
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	49
5.1 Excipiente padronizado na literatura para a manipulação de furosemida.....	49
5.2 Excipientes utilizados pelos estabelecimentos.....	50
5.3 Determinação do peso médio.....	51

5.4 Teor.....	55
5.5 Uniformidade de conteúdo.....	56
5.6 Teste de desintegração	60
5.7 Teste de dissolução	61
5.8 Perfil de dissolução	66
5.9 Avaliação global dos parâmetros estudados	72
6. CONCLUSÕES	74
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

1. INTRODUÇÃO

Dentre todas as vias de administração, a via perioral se destaca devido a diversos fatores, como a sua conveniência, facilidade na administração e de adesão ao tratamento pelo paciente, além do baixo custo de produção quando comparada, por exemplo, à via parenteral (ÇELIK, 1996; MANADAS *et al.*, 2002).

As formas farmacêuticas sólidas são as que melhor se adequam a via oral, o que as tornam mais comumente utilizadas na prática clínica, devido à facilidade na administração, adesão ao tratamento, e por não exigir esterilidade em seu processo de fabricação. Dentre elas incluem essencialmente pós, grânulos, comprimidos e cápsulas (DEBOTTON *et al.*, 2016).

As cápsulas constituem hoje, assim como os comprimidos, as formas farmacêuticas orais mais amplamente utilizadas, com boa aceitação tanto do ponto de vista clínico quanto do paciente (MARQUES, 2008). Desta forma, as cápsulas são consideradas uma das melhores formas farmacêuticas para veicular substâncias medicamentosas, pois as protegem da ação da luz, ar e umidade. São facilmente administradas graças à elasticidade dos invólucros, tornando a deglutição mais fácil que com comprimidos. Além disso, elas permitem mascarar o sabor e odor desagradáveis dos fármacos e podem ser preparadas com grande facilidade e precisão de dosagem.

O desenvolvimento farmacotécnico de cápsulas envolve um conjunto de elementos peculiares à sua produção tecnológica e controle de qualidade, que devem assegurar a eficácia terapêutica. No entanto, a eficácia clínica de um fármaco não está relacionada apenas a sua ação farmacológica específica e sim as condições ligadas as suas propriedades físicas e químicas, como aquelas relacionadas aos excipientes empregados na formulação. Excipientes não adequados a determinado tipo de formulação, tem sido considerados responsáveis por alterações nos efeitos dos medicamentos, podendo por sua vez, afetar na biodisponibilidade farmacológica, uma vez que podem interferir na solubilização e permeação da molécula (GIBALDI, 1991).

A biodisponibilidade e bioequivalência tem um papel imprescindível na elaboração e desenvolvimento de produtos farmacêuticos que atestam o desempenho terapêutico de medicamentos que sofreram alguma alteração no processo de fabricação, na aprovação de medicamentos genéricos, e nas modificações de formulação. Enquanto os testes de bioequivalência vêm sendo comumente utilizados durante aproximadamente

30 anos, um novo padrão relevante e aceitável para inúmeros medicamentos foi desenvolvido baseado na classificação de fármacos de acordo com suas propriedades biofarmacêuticas (TAKAGI *et al.*, 2006).

Esta nova padronização consiste no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, do inglês Biopharmaceutical Classification System), que compreende um dos grandes avanços na área da biofarmacotécnica. Ele consiste nas propriedades fundamentais de absorção de fármacos, sobretudo permeabilidade e solubilidade e compreendem quatro classes em que a Classe I engloba os fármacos mais solúveis e permeáveis e a Classe IV, os menos solúveis e menos permeáveis (AMIGDON *et al.*, 1995).

O BCS vem sendo adotado com a finalidade de servir como ferramenta regulatória substituindo testes de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, reduzindo custos e o tempo necessário para o processo de desenvolvimento de produtos farmacêuticos (LENNERNÄS *et al.*, 2005; COOK *et al.*, 2008), podendo ser utilizada para orientar e confirmar casos de dispensa de estudos de bioequivalência (KARALIS *et al.*, 2008).

Inicialmente os ensaios de dissolução eram indicados para produtos contendo fármacos de baixa solubilidade, hoje vem sendo amplamente utilizado. Para realização do teste é necessário estabelecer condições, como: tipo de agitação, volume e característica do meio de dissolução e valor de cedência adequada ao fármaco. Para isso são consideradas as características físico-químicas da molécula e o poder discriminatório desejável para o teste. Os resultados obtidos devem possibilitar comparar a influência do processo produtivo e das variáveis da formulação com a adequada e completa liberação do fármaco em determinado tempo (SATHE *et al.*, 1996; MANADAS *et al.*, 2002).

O teste de dissolução pode ser descrito como um ensaio físico utilizado para prever a liberação de fármaco para uma determinada área numa determinada quantidade e no tempo correto. Fundamentalmente, este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente, e pelo modo como o sistema farmacêutico o libera (COSTA & LOBO, 1999). O teste objetiva avaliar a cedência do fármaco contida ou não (dissolução intrínseca) em uma forma farmacêutica, para um meio similar aos líquidos corpóreos. Os estudos de dissolução representam uma ferramenta indispensável para as várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico, para a identificação de variáveis críticas na produção, na formulação dos produtos, no controle

de qualidade, no estabelecimento de correlação *in vitro/in vivo* e em assuntos regulatórios (BRASIL, 2004).

Os gráficos de fração de fármaco dissolvido em função do tempo, também chamados gráficos ou perfis de dissolução, visam prever seu comportamento *in vivo*. Alguns fatores podem retardar ou diminuir a absorção, dentre os quais é possível citar: retenção do fármaco na forma farmacêutica; decomposição do mesmo pelos líquidos do trato gastrointestinal (TGI) ou formação de complexos não absorvíveis; ineficácia do transporte do fármaco através das membranas biológicas e metabolismo ou eliminação do mesmo antes de atingir a corrente sanguínea. Os dois primeiros fatores citados podem ser facilmente previstos por testes *in vitro* (DRESSMAN *et al.*, 1998; BENET *et al.*, 2004).

As velocidades de dissolução e liberação *in vitro* do fármaco a partir da formulação, podem ser afetadas por vários fatores, os quais podem ser agrupados em três categorias principais: 1) Propriedades físico-químicas do fármaco: solubilidade, dimensão das partículas (relacionada à área superficial), polimorfismo e estado de cristalização; 2) Constituintes da formulação: os excipientes como os diluentes, desagregantes, aglutinantes, lubrificantes e componentes de revestimento e 3) condições para realização do estudo de dissolução (FARINHA *et al.*, 1997; QURESHI & SHABNAM, 2001).

A furosemida é um diurético de alça, que atua primariamente sobre o segmento espesso da alça de Henle, inibindo o transporte de cloreto de sódio para fora do túbulo e para o interior do líquido intersticial ao inibir o transportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ na membrana do transportador (BRUNTON *et al.*, 2012). De acordo com o BCS ela é caracterizada como fármaco de classe IV, ou seja, ela possui baixa solubilidade e baixa permeabilidade o que dificulta a sua biodisponibilidade quando excipientes adequados não são empregados, pois estes irão ou não favorecer a solubilização e permeação das moléculas. A escolha inapropriada de determinados excipientes pode interferir no tempo de dissolução da furosemida influenciando no tratamento mesmo que as concentrações farmacológicas estejam adequadas (MANADAS *et al.*, 2002; VILLANOVA & SÁ, 2010).

O presente trabalho visa avaliar a qualidade e as características de liberação *in vitro* da furosemida 40 mg manipuladas nas Farmácias de Manaus por meio de testes farmacopeicos como dissolução, utilizando como parâmetro o medicamento de

referência, e as cápsulas nº 4 e nº 2 usando os excipientes padronizados pela literatura técnica e científica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Formas Farmacêuticas Sólidas Orais

2.1.1 Conceito

A forma farmacêutica caracteriza-se por ser o estado final em que as substâncias ativas e seus componentes (excipientes) compatíveis encontram-se misturados, no intuito de facilitar a sua administração e obter o melhor efeito terapêutico possível. A necessidade de se ter uma forma farmacêutica definida se dá pelo fato de que as substâncias ativas, na sua maioria, não podem ser administradas diretamente ao doente. As formas farmacêuticas podem apresentar-se nos diferentes estados da matéria, como sólida, líquida e gasosa, assim como na forma farmacêutica semi-sólida (ALLEN Jr. *et al.*, 2013).

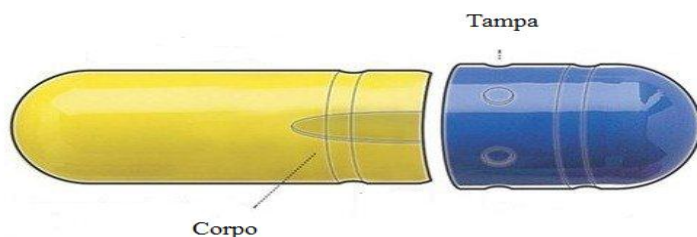
Boa parte das matérias primas farmacêuticas, ou até mesmo a maioria, encontra-se como sólidos amorfos ou cristalinos, apresentando várias estruturas morfológicas. As formas farmacêuticas sólidas orais podem estar na forma de pós e grânulos, cápsulas, comprimidos e suas diversidades de análogos como, drágeas, pílulas, pastilhas, e formas farmacêuticas orais de liberação modificada (ANSEL *et al.*, 1995).

Por definição, os pós são misturas íntimas de fármacos secos, finamente divididos destinados ao uso interno ou externo. Os grânulos são aglomerados preparados de pequenas partículas de pó, podendo ter formato irregular ou esférico. Os comprimidos são a forma farmacêutica sólida mais comumente empregada na terapêutica, preparada principalmente por compressão, e um número limitado por moldagem e com o auxílio de adjuvantes farmacotécnicos. Já a cápsula, é um invólucro comestível, feito de gelatina ou de outro material apropriado, que veicula produtos medicamentosos e excipientes de uso oral (AULTON, 2008).

2.2 Cápsulas

O termo cápsula vem do latim *capsula*, que significa invólucro pequeno (AULTON, 2008). São formas farmacêuticas sólidas nas quais as substâncias ativas e/ou inertes são encerradas em um pequeno invólucro de gelatina (ALLEN Jr. *et al.*, 2013), que também pode ser de celulose ou de outras substâncias (BRASIL, 2010), podendo ser duro ou mole dependendo de sua composição e teor em água.

A cápsula dura normalmente é formada de gelatina, açúcar e água, constituída de duas seções cilíndricas (corpo e tampa) que se encaixam e cujas extremidades são arredondadas (BRASIL, 2010) (Figura 1). Mais recentemente, cápsulas duras também têm sido fabricadas utilizando-se hidroxipropilmetilcelulose, com o objetivo de produzir um invólucro com baixo conteúdo de umidade (OGURA & MATSUURA, 1998). São as mais adotadas pelas farmácias de manipulação, devido sua praticidade, e são comumente utilizadas em testes clínicos farmacológicos (FERREIRA, 2008). Podem ser coloridas, utilizando corantes, e até mesmo incolores.



Fonte: italian.alibaba.com

Figura 1: Representação gráfica da cápsula Conisnap[®] na posição aberta

Os invólucros são constituídos por duas partes sendo o corpo da cápsula a parte mais longa e a tampa, a mais curta. Ambas encaixam perfeitamente quando unidas. Eles são produzidos industrialmente pela imersão de pinos de forma e diâmetro determinados em um reservatório com controle de temperatura contendo uma mistura de gelatina fundida (Figura 2). Seus tamanhos variam de 000 a 5 em que 000 corresponde ao maior tamanho e 5, ao menor (BHATT & AGRAWAL, 2007) (Figura 3).

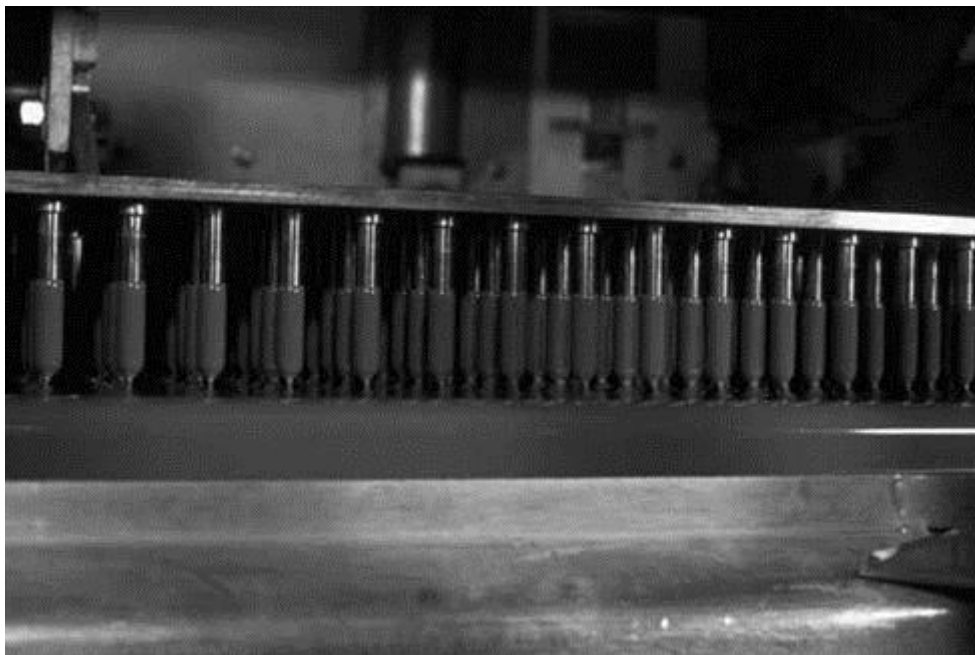


Figura 2: Cápsulas sendo imersas para coloração em um equipamento de produção de invólucros automatizados (Fonte: ALLEN Jr *et al.*, 2013).



Figura 3: Cápsulas de gelatina dura no tamanho real e respectivos volumes (mL) (Fonte: minhacienciafarmaceutica.blogspot.com).

Além das cápsulas de gelatina dura, existem as cápsulas de gelatina mole que são constituídas de gelatina à qual a glicerina ou um álcool poliédrico, como sorbitol, foi adicionado. São utilizadas para envolver e aumentar a biodisponibilidade de substâncias oleosas ou fármacos hidrofóbicos e para melhorar a estabilidade de fármacos altamente susceptíveis à oxidação, sendo estas, vantagens alcançadas por esta forma farmacêutica (BHATT & AGRAWAL, 2007) (Figura 4).



Figura 4: Cápsulas de gelatina mole (Fonte: www.comicb.com).

2.3 Excipientes

2.3.1 Conceito

A palavra excipiente vem do latim e significa a receber, para reunir ou para retirar. O Conselho Internacional de Excipientes Farmacêuticos (IPEC) define excipientes como sendo outras substâncias farmacêuticas, diferente do fármaco, os quais foram apropriadamente avaliados quanto à segurança, a fim de ajudar no processamento, produção, proteção e dar suporte, bem como para aumentar a estabilidade, biodisponibilidade ou aceitabilidade pelo paciente. Substâncias que ajudam na identificação do produto melhorando quaisquer recursos quanto à segurança e eficácia do fármaco durante o armazenamento ou uso (PIFFERI *et al.*, 2003).

O tradicional conceito de excipiente vem sofrendo grande evolução (STRICKLEY, 2004). Historicamente os excipientes eram considerados substâncias inertes, contudo hoje se sabe que eles são inativos, porém não inertes, pois são fundamentais na formulação podendo aumentar a eficácia do princípio ativo, estabilidade, absorção, melhorando a solubilidade dos ativos (PIFFERI *et al.*, 1999), na aceitação pelos pacientes, podendo influenciar em todo processo farmacocinético e desempenho terapêutico do fármaco (ABDELLAH *et al.*, 2015). Podem ser vistos como os verdadeiros facilitadores do desempenho de medicamentos (DAVE *et al.*, 2015).

Os excipientes são responsáveis por inúmeras reações adversas ligadas a medicamentos, como reações alérgicas e de hipersensibilidade, um problema que não é abordado de forma adequada no momento das avaliações de casos suspeitos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), podendo ser confundidas e/ou entendidas como

sendo manifestações ocasionadas pelo princípio ativo e não pelo excipiente (NAPKE, 1994).

No século XXI, a funcionalidade dos excipientes tornou-se imprescindível para a qualidade da forma farmacêutica final, proporcionando ao fármaco mais eficácia, segurança e estabilidade. Espera-se que o excipiente seja funcional e apresente propriedades físicas, físico-químicas e biofarmacêuticas apropriadas para exercer sua função (PIFFERI *et al.*, 1999).

2.3.2 Tipos de Excipientes para Cápsulas

Os excipientes farmacêuticos podem desempenhar diversas funções em uma preparação de formas farmacêuticas orais sendo as principais: diluente, lubrificante, aglutinante, desintegrante e molhante (HAYWOOD & COAST, 2011) (Quadro 1). Na maioria dos fármacos constata-se que o princípio ativo isoladamente tem pouca estabilidade, baixa durabilidade, aderência nas paredes dos recipientes, o que o torna impróprio para uso, além de interferir na eficácia terapêutica. No entanto, para estabilizar a formulação é necessário o uso de outras substâncias, no caso, excipientes, que mantêm a estabilidade durante toda vida útil do produto, melhora a sua biodisponibilidade, serve como solvente auxiliando na absorção e farmacocinética do fármaco reforça a segurança, eficácia e aceitabilidade do usuário (MORETON, 2004).

2.3.3 Variabilidade dos Excipientes

A variabilidade dos excipientes pode ter grande influência na sua funcionalidade e no seu desempenho. A variabilidade de lotes, fabricantes e fornecedores é inevitável no processo de compra de insumos para a produção de medicamentos. Diferenças tanto microscópica quanto macroscópica podem estar presentes, necessitando de uma clara compreensão e quantificação da natureza, origem e extensão da variabilidade do excipiente para o desenvolvimento de uma formulação ótima, em que a interferência na biodisponibilidade e solubilidade entre os diferentes excipientes possam ser minimizadas (DAVE *et al.*, 2015).

Quadro 1: Excipientes usados em formas farmacêuticas sólidas.

Categoria do Excipiente	Função na formulação	Principal Atividade	Exemplos
Diluentes	Enchimento	Papel essencial na liberação do fármaco. Compõem a maior parte da unidade sólida.	Lactose, Amido, dextrose, sorbitol, Celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidrato.
Aglutinantes	Conferir qualidades coesivas ao material em pó.	Melhora qualidades de fluxo livre para formulação de grânulos de desejada dureza e tamanho.	Acácia, gelatina, pasta de amido, polivinilpirrolidona, glicose, carboximetilcelulose, povidona.
Lubrificantes	Reduzir a fricção, evitar a aderência das partículas dos materiais à superfície da matriz, facilitar a ejeção de comprimido e melhorar a taxa de fluxo de granulação.	Melhorar a força de compressão através da massa do pó ou granulado. Interpor um filme de baixo cisalhamento entre a massa do comprimido e a parede.	Talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio.
Deslizantes	Melhorar as características de fluxo da mistura de pós.	Adicionado em estado seco antes da compressão, reduz fricção entre as partículas.	Dióxido de silício coloidal, amido de milho.
Desintegrantes e Superdesintegrantes	Facilitar a separação ou desintegração da forma farmacêutica sólida após a administração.	Ajudam na desagregação dos grânulos das cápsulas e comprimidos, em partículas primárias, quando em contato com água.	Amidos, argilas, celulose, Veegum, croscarmelose, crospovidona, amidoglicolato de sódio.
Corantes (Estes devem ser aprovados e certificados pelo F.D.A)	Conferir aparência estética, disfarçando a cor do fármaco.	Idem	Azul brilhante, Indigo carmin, Eritosina (vermelho), Tartrazina (Amarelo)
Flavorizantes	Limitado a comprimidos mastigáveis, e comprimidos que destinam-se a dissolver-se na boca.	Mascarar o sabor desagradável	Spray de sabores secos e outros, xaropes etc.
Absorventes	Pós altamente hidrofílicos que diminuem a umidade no fármaco.	Capturar qualquer umidade para si, sem perder a forma sólida, limitando o contato dessa umidade com as partículas do fármaco.	Sílica gel, carbono ativado, argila, etc.
Materiais de revestimento	Proteger os ingredientes do comprimido de deterioração por umidade, ajudar na deglutição, mascarar sabores desagradáveis.	Idem	Hidroxipropilmetil-celulose (HPMC), polímeros sintéticos, goma-laca, acetato de celulose, polissacarídeos povidona.
Plastificantes	Para cápsulas de gelatina mole, solução de revestimento para comprimidos.	Produzir a elasticidade e flexibilidade para os materiais de revestimento no caso dos comprimidos, determinar a dureza do invólucro da cápsula no caso de cápsula de gelatina mole.	Propilenoglicol, triacetina, óleo de rícino, PEG 400, diacetina, glicerina, dibutilftalato.

Fonte: Adaptado de FERREIRA, 2008; CHAUDHARI & PATIL, 2012.

Os excipientes podem responder por até 99% da constituição total de uma formulação. Desta forma, suas propriedades podem ter um impacto significativo sobre as características de uma formulação final. Como sendo um dos principais componentes do desenvolvimento farmacêutico, cientistas investem uma quantidade substancial de tempo na avaliação cuidadosa dos vários parâmetros relacionados com o excipiente, tais como a compatibilidade fármaco-excipiente e processabilidade do excipiente no desenvolvimento do produto final que resulte em boa biodisponibilidade e solubilidade com menor custo (MORETON, 2010).

Excipientes são fabricados a partir de várias fontes, incluindo plantas, animais, minerais, biotecnologia, e síntese química. Os excipientes farmacêuticos são um grupo diversificado de materiais, tais como sólidos, semi-sólidos, líquidos e gases, e usados em várias formas farmacêuticas e vias de administração. A sua fabricação envolve processos de colheita, extração química e sintética, aglomeração, redução de tamanho, e até fermentação. Eles são muitas vezes fabricados por qualificados equipamentos, frequentemente usando alguma forma de processamento contínuo ou descontínuo de fabricação (NACHAEGARI & BANSAL, 2004).

A produção comercial de excipientes deve seguir rigorosamente as Boas Práticas de Fabricação, atendendo às especificações sobre resíduos (por exemplo, etilenoglicol em glicerina), produtos de degradação (por exemplo, 5-hidroximetil furfural em lactose), entre outros (DAVE *et al.*, 2015) (Figura 5). Eles necessitam de um controle rigoroso sobre a variabilidade de excipiente de lote para lote associado com discrepâncias inerentes às fontes de excipientes. Os fabricantes precisam implementar a rastreabilidade na cadeia de abastecimento para assegurar o controle da qualidade global. Isto é necessário para manter segurança, qualidade e reprodutibilidade do produto, pois qualquer alteração das características do excipiente pode impactar na sua funcionalidade e, conseqüentemente, na liberação, dissolução e permeação do fármaco.

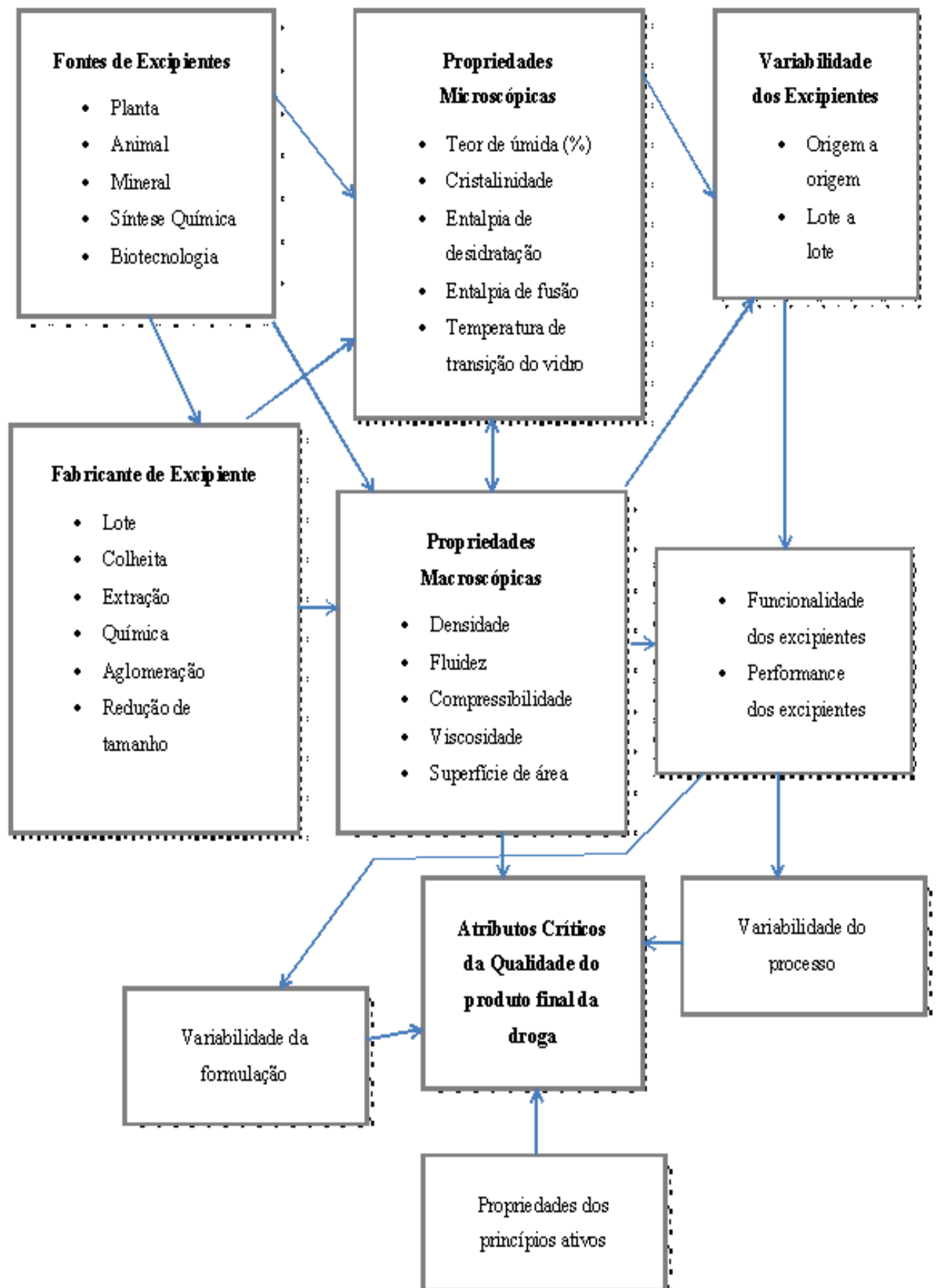


Figura 5: O impacto da variabilidade do excipiente sobre o medicamento (Fonte: Adptada de Dave *et al.*, 2015).

2.4 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS)

A qualidade biofarmacêutica de um medicamento tem sido reconhecida como um aspecto essencial para sua comercialização. Fármacos poucos solúveis ou de baixa biodisponibilidade como fenitoína, digoxina, griseofulvina, levodopa-carbidopa, furosemida, foram introduzidos na terapêutica há mais de 50 anos. A baixa solubilidade e permeabilidade de um determinado fármaco compromete a biodisponibilidade o que interfere na eficácia do tratamento (STORPIRTIS *et al.*, 2009).

Em 1990, Gordon Amidon desenvolveu métodos, baseados na primeira lei de Fick na qual a permeabilidade do fármaco substituía a difusividade. Nesse método, os autores eram capazes de prever a absorção de fármacos utilizando dados da permeabilidade em intestino de animais, estabelecendo claramente que a permeabilidade da membrana intestinal era essencial para a previsibilidade da absorção e biodisponibilidade do fármaco (AMIDON *et al.*, 1995).

O BCS baseia-se na ideia de que a biodisponibilidade oral de certos fármacos é determinada principalmente pela sua solubilidade e permeabilidade, servindo como método de classificação de fármacos e recomendada como parâmetro na melhoria da eficiência no desenvolvimento de medicamentos (SHAH & AMIDON, 2014).

A solubilidade é a extensão na qual ocorre a dissolução de um soluto no solvente, sob dadas condições experimentais. A solubilidade mede a capacidade que a maior concentração de um fármaco tem de dissolver-se em 250 mL de água, que corresponde a mais ou menos 1 copo americano cheio. Quando é estabelecido o equilíbrio entre a solução e o sólido não dissolvido, a solução é dita saturada e o valor da concentração no equilíbrio é a solubilidade (VILLANOVA & SÁ, 2010).

A permeabilidade e solubilidade seria um ponto de partida fundamental para o BCS (AMIDON *et al.*, 1995), que classifica os fármacos em quatro categorias, de acordo com suas características de permeabilidade e solubilidade (Quadro 2). A dissolução do fármaco e permeabilidade gastrointestinal são parâmetros fundamentais que controlam a velocidade e extensão da absorção do fármaco por via oral em seres humanos que são analisados e discutidos com base no BCS (PATEL & PNGALE, 2014; NIELSEN *et al.*, 2016; LIPKA & AMIDON, 1999).

O BCS tornou-se amplamente aceito hoje no mundo acadêmico, industrial e regulatório (AMIDON *et al.*, 1995), baseia-se nos ensaios de dissolução, influenciados

por fatores como excipientes, e estabelece os padrões de dissolução que podem ser usados como base para solicitar a isenção dos estudos de bioequivalência *in vivo*, dando ênfase à avaliação *in vitro* (LIPKA & AMIDON, 1999).

Quadro 2: Sistema de Classificação Biofarmacêutica de Fármacos

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

Fonte: Amidon *et al.*, 1995

Em 1999, o projeto de trabalho e orientação sobre o BCS foi publicado como norma, e aprovado em agosto de 2000 pela FDA na esperança de diminuir encargos regulatórios e financeiros, determinando quais fármacos não necessitariam realizar testes de biodisponibilidade *in vivo* e de bioequivalência (AMIDON *et al.*, 1995). O FDA, na implementação do BCS, considera um fármaco altamente permeável quando 90% da sua concentração administrada são absorvidas (SHUGARTS & BENET, 2009).

Portanto, o BCS é um sistema científico desenvolvido na tentativa de classificar os fármacos com base na sua solubilidade fisiológica e, permeabilidade intestinal, podendo ser alta ou baixa respectivamente (VILLANOVA & SÁ, 2010) (Quadro 3).

Os fármacos **Classe I** possuem alta solubilidade e alta permeabilidade, neste caso o fármaco é bem absorvido e o fator limitante da absorção é a velocidade de dissolução ou o esvaziamento gástrico, quando a dissolução também for muito rápida. Portanto são fármacos que exibem alta absorção e alta dissolução. Os fármacos **Classe II** possuem baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo que a velocidade de absorção é maior que a dissolução, em que a dissolução controla a velocidade de absorção *in vivo*. O processo de absorção ocorre durante um tempo mais prolongado. Desta forma, os fármacos de Classe II apresentam alta absorção, entretanto baixa dissolução. Enquanto isso, os fármacos **Classe III** são aqueles de alta solubilidade e baixa permeabilidade, ou seja, tanto a velocidade como a quantidade do fármaco absorvida pode ser altamente variável e, se a dissolução é muito rápida, a flutuação é

atribuída às alterações da fisiologia e permeabilidade da membrana. Contudo, a permeabilidade é o passo limitante da absorção (AMIDON *et al.*, 1995).

Quadro 3: Classificação biofarmacêutica de alguns fármacos, baseada nos dados de hidrossolubilidade e permeabilidade.

Fármaco	Permeabilidade			Solubilidade ²		Classe BCS
	Humana (x10 ⁴ cm/s)	c LogP	logP	mg/mL	Maior dose (mg)	
Acetaminofeno	N/A	0,49	0,46	0,1	500,0	IV
Aciclovir	N/A	-2,02	-1,56	1,0	200,0	III
Ácido acetilsalicílico	N/A	1,09	1,19	1,0	500,0	IV
Ácido Fólico	N/A	-1,7	-2,5	0,0016	5,0	IV
Ácido Nalidíxico	N/A	1,02	1,59	0,01	500,0	IV
Albendazol	N/A	3,46	2,7	0,01	400,0	II
Alopurinol	N/A	-0,83	-0,55	0,1	100,0	IV
Amitriptilina	N/A	4,85	4,92	100,0	25,0	I
Amoxicilina	0,3	-1,87	0,87	1,0	500,0	IV
Atenolol	0,2	-0,11	0,16	1,0	100,0	III
Azitromicina	N/A	2,64	4,02	0,01	500,0	II
Captopril	N/A	0,89	0,34	10,0	25,0	III
Carbamazepina	4,3	2,24	2,45	0,01	200,0	II
Cimetidina	0,26	0,43	0,4	1,0	200,0	III
Ciprofloxacino	N/A	-0,73	0,28	10,0	750,0	III
Diazepam	N/A	2,96	2,82	0,01	5,0	II
Diclofenaco	N/A	4,58	4,51	0,1	25,0	II
Digoxina	N/A	1,42	1,26	0,01	0,25	III
Doxiciclina	N/A	-0,98	-0,02	0,1	100,0	IV
Enalapril	1,57	0,67	0,07	10,0	20,0	I
Fluoxetina	N/A	4,57	4,05	10,0	60,0	I
Furosemida	0,05	1,9	2,03	0,01	40,0	IV
Hidroclorotiazida	0,04	-0,36	-0,07	0,01	50,0	IV
Ibuprofeno	N/A	3,68	3,97	0,01	600,0	II
Itraconazol	N/A	6,31	5,66	0,01	100,0	II
Losartana	1,15	3,85	6,1	100,0	100,0	III
Metformina	N/A	-1,43	-0,5	33,0	850,0	III
Metildopa	0,1	-2,26	-1,7	1,0	250,0	III
Metoprolol	1,34	1,49	1,88	1000,0	100,0	I
Metronidazol	N/A	-0,46	-0,02	1,0	500,0	IV
Nifedipina	N/A	3,12	2,2	0,01	10,0	II
Nimesulida	N/A	3,21	2,6	0,01	100,0	II
Prednisolona	N/A	1,42	1,62	0,1	5,0	III
Propiltiouracil	N/A	0,97	0,4	0,1	50,0	IV
Propranolol	2,91	2,75	3,48	33,0	40,0	I
Ranitidina	0,27	0,85	0,27	100,0	300,0	III
Ritonavir	N/A	5,09	3,9	0,01	100,0	II
Sulfametoxazol	N/A	0,56	0,89	0,01	400,0	IV
Valproato de Sódio	N/A	2,76	2,75	1,0	500,0	I
Valsartana	N/A	4,86	5,8	0,01	320	II

¹Não se aplica (dado não existe na literatura).

²Será considerado hidrossolúvel o fármaco cuja maior dose esteja completamente solubilizada em 250 mL de água.

Fonte: Adaptado de Therapeutic Systems Research Laboratories – TSRL, 2016; FERREIRA, 2008; STURGATS & BENET, 2009.

Os fármacos **Classe IV** são considerados de baixa solubilidade e baixa permeabilidade, apresentando problemas significativos para a liberação oral efetiva. Exemplos de fármacos desta classe são exceções e raramente são desenvolvidos e alcançam o mercado. Entretanto, existem exemplos de fármacos importantes na terapêutica como o ácido acetilsalicílico, a furosemida e o ciprofloxacino (AMIDON *et al.*, 1995; BREDA *et al.*, 2009).

2.4.1 Interferência dos Excipientes na Biodisponibilidade dos Fármacos

Antes da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária Nº 33, de 19 de abril de 2000 (RDC 33/2000), prática muito comum e incorreta no setor magistral era a padronização de uma única mistura de excipientes para todas as formulações, ou seja, são “eleitos” apenas um grupo de excipientes para incorporar todos os ativos aviados (THOMPSON, 2013). A legislação atual normatiza que os excipientes sejam padronizados com base em informações técnicas e científicas, levando-se em consideração as propriedades físicas e químicas do fármaco e os dados do BCS. Para cada fármaco há uma melhor mistura de excipientes no qual irá favorecer ou não a sua biodisponibilidade e ação terapêutica.

Os “*blends*”, conhecidos como misturas, são excipientes adquiridos por fornecedores ou até mesmo preparados pela farmácia, aos quais compõem a formulação, possuindo diferentes funções farmacotécnicas (VILLANOVA & SÁ, 2010). Certos *blends* podem ser inadequados na incorporação de determinados fármacos, sendo, contudo imprescindível o uso da padronização técnica e científica, bem como o BCS para a ótima formulação atendendo as necessidades farmacopeicas, e atuando eficazmente na biodisponibilidade requerida para cada princípio ativo.

Qualquer substância, seja ela princípio ativo ou não, apresenta particularidades tais como, solubilidade, perfil de estabilidade, higroscopicidade, comportamento de fluxo e escoamento, entre outras. Desta forma o emprego de uma única mistura de excipientes poderá favorecer a manufacturabilidade e a dissolução de algumas formulações, porém podem interferir nos mesmos parâmetros em outras preparações (HLINAK *et al.*, 2006). A prática de um só excipiente para todas as formulações não é aconselhada, podendo intervir na dissolução do ativo, principalmente os classificados na

Classe IV, e na estabilidade. Desta forma, a adição seletiva de excipientes em conformidade com o fármaco, torna-se a melhor opção.

Para uma melhor dissolução e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, os excipientes escolhidos devem ser preferencialmente, hidrossolúveis ou hidrofílicos. Os mistos, desde que não contenham excipientes hidrofóbicos, também podem ser usados. A adição de diluentes com afinidade pelo meio aquoso pode melhorar a velocidade de dissolução dos fármacos. Em se tratando de fármacos com solubilidade limitada, além de diluentes hidrofílicos, o uso de agentes desintegrantes e molhantes pode ser útil (MACHADO *et al.*, 2016; AULTON, 2008). Além disso, a adição de antioxidantes, modificadores do pH e tamponantes, deve ser específica. Estes excipientes serão incluídos na formulação de acordo com a necessidade de uma melhor solubilidade e estabilidade do fármaco (Quadro 4).

Quadro 4: Excipientes, função e quantidade usual.

Excipiente	Função	Quantidade (%p/p)
Lactose monoidratada e anidra	Diluente	Até 90
Celulose microcristalina e amido	Diluente	Até 30
Manitol	Diluente	Até 90
Aerosil 200	Adsorvente e antiaderente	Até 3
Croscarmelose sódica	Desagregante	10 até 25
Amido glicolato de sódio	Desagregante	2 até 5
Crospovidona	Desagregante	2 até 5
Estearato de magnésio	Lubrificante	Até 1
Lauril sulfato de sódio (LSS), docusato sódico	Molhante e deslizante	Até 1,5
Metabissulfito de sódio, butil-hidroxianisol (BHA), butil-hidroxitolueno (BHT)	Antioxidante	0,1 até 0,2

Fonte: Adpatado de VILLANOVA & SÁ, 2010.

2.5 Farmácias de Manipulação

2.5.1 Conceito

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária N° 67, de 8 de Outubro de 2007 (RDC 67/07), que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias, “(...) a farmácia é estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficiais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e

correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica, em que a manipulação se converge em conjunto de operações com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais, fracionar produtos industrializados para uso humano”.

A preparação magistral é aquela preparada na farmácia para ser dispensada atendendo a uma prescrição médica, que estabelece sua composição, forma farmacêutica, posologia, e a preparação oficial é aquela preparada na farmácia, cuja fórmula esteja inscrita nas Farmacopeias, Compêndios ou Formulários reconhecidos pelo Ministério da Saúde. Além disso, uma preparação magistral ou oficial caracteriza-se por ser um procedimento farmacotécnico para obtenção do produto manipulado, compreendendo a avaliação farmacêutica da prescrição, a manipulação, fracionamento de substâncias ou produtos industrializados, conservação e transporte das preparações magistrais e oficinais (BRASIL, 2007).

2.6 Padronização dos Excipientes

Excipientes não padronizados podem influenciar nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, na permeabilidade e solubilização do fármaco e influenciando, sobretudo no tratamento do paciente (CHAUDHARI & PATIL, 2012).

Os excipientes devem ser selecionados com base na literatura técnica e científica, sujeitos ao controle de qualidade avaliado pelo teste de dissolução (VILLANOVA & SÁ, 2010). As monografias oficinais recomendam a realização do teste de dissolução, que é um ensaio capaz de avaliar a quantidade de fármaco liberado, em dados meio e volume de dissolução, durante um período de tempo predeterminado e, empregando um aparato específico (cesta ou pá).

A RDC 67/2007, alterada parcialmente pela Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária N° 87, de 21 de novembro de 2008 (RDC 87/2008), preconiza que os excipientes utilizados na manipulação de medicamentos devem ser padronizados pela farmácia de acordo com embasamento técnico.

Para as preparações sólidas, devem ser realizados, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos, peso médio, de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, em

todas as preparações magistrais e oficinais (BRASIL, 2007). Devem ser realizadas análises de teor de pelo menos um diluído preparado, bimestralmente. Devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 miligramas, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a 5 miligramas.

Sendo assim, a farmácia deve realizar a análise de no mínimo uma fórmula a cada dois meses. O número de unidades para compor a amostra deve ser suficiente para a realização das análises propostas (BRASIL, 2008).

Vale ressaltar que a RDC 67/2007 não obriga a fazer teste de dissolução, entretanto as monografias oficiais recomendam a realização do teste de dissolução como forma de avaliar a quantidade de fármaco liberado, servindo desta forma como parâmetro de qualidade (VILLANOVA & SÁ, 2010).

2.7 Furosemida

2.7.1 Indicações Clínicas

Os diuréticos têm sido utilizados no tratamento de pacientes hipertensos, edema associado à falha cardíaca congestiva e com insuficiência renal durante as últimas quatro décadas. São administrados como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos, tornando-se base terapêutica para a maioria dos pacientes com hipertensão leve a moderada, edema devido a distúrbios cardíacos, hepáticos e renais e ainda, edema devido a queimaduras, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e hipertensão pulmonar (BRUNTON *et al.*, 2012; FORTES *et al.*, 2005).

2.7.2 Mecanismo de Ação

A furosemida é um fármaco pertencente à classe dos diuréticos que atua na alça de Henle inibindo o transporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. Esta inibição impede a reabsorção de sódio e cloro, causando uma diminuição na pressão osmótica no sentido de reabsorção de água, que desta forma é excretada em maior quantidade (BRUNTON *et al.*, 2012). (Figura 6).

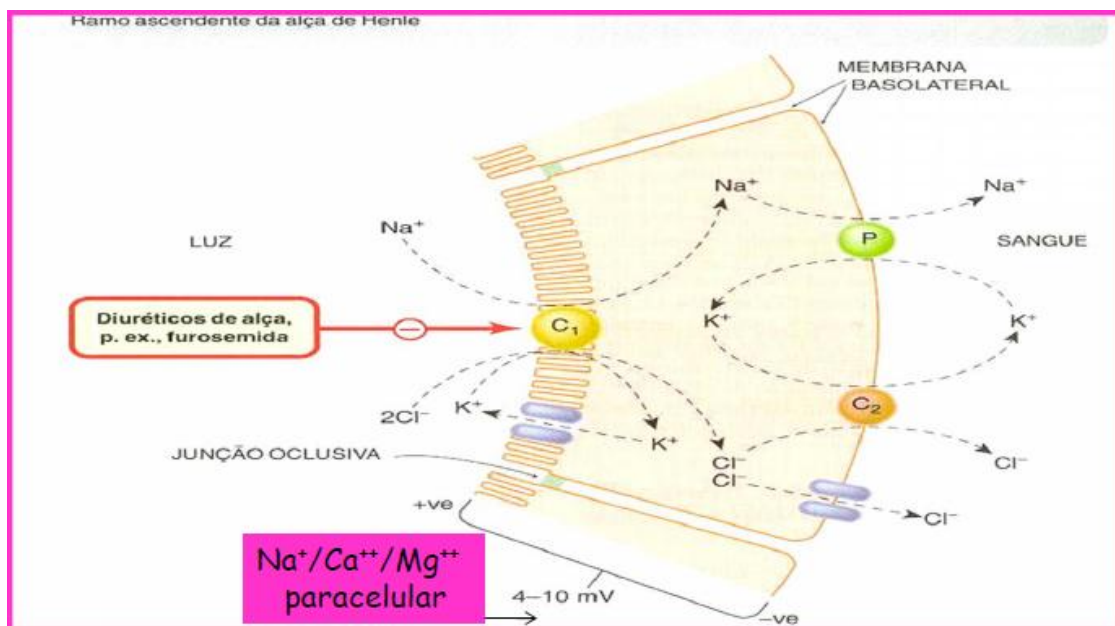


Figura 6: Mecanismo de ação da furosemida (Fonte: adaptada de Brunton *et al.*, 2012).

2.7.3 Características físicas e químicas

Classificada de acordo com a IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) como Ácido 4-cloro-2-(2-furilmetilamino)-5-sulfamoil-benzóico (Figura 7) apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro, é praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e dimetilformamida, solúvel em metanol, pouco solúvel etanol e éter etílico, praticamente insolúvel em clorofórmio e solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos. É um fármaco de caráter ácido fraco ($pK_a = 3,9$) (BRASIL, 2010).

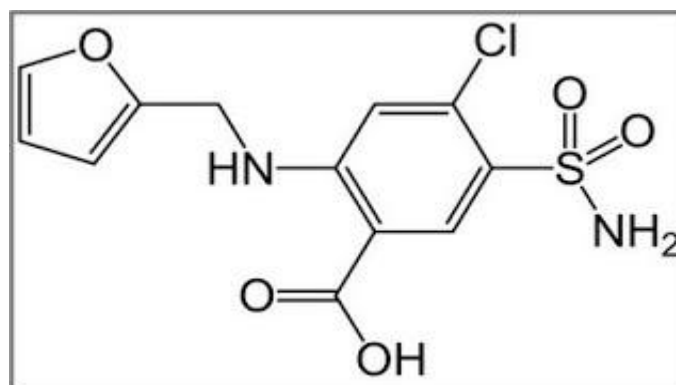


Figura 7: Estrutura molecular da furosemida (Fonte: quimicaensinada.blogspot.com).

2.7.4 Classificação Biofarmacêutica

A furosemida é praticamente insolúvel em água. Classificada pelo BCS como de Classe IV, o que significa que apresenta baixa solubilidade fisiológica, e ainda baixa permeabilidade, tendo a dissolução como etapa limitante da absorção. A formulação deve conter excipientes que contribuam na dissolução, tais como diluentes hidrofílicos selecionados, para que possa ter uma biodisponibilidade necessária preconizada pelas monografias oficiais, que em indivíduos saudáveis é de 60 a 69% da dose administrada (FERREIRA, 2008; QURESHI, 2006; VILLANOVA & SÁ, 2010).

2.7.5 Excipientes Propostos na Literatura

A formulação recomendada para furosemida é composta pelo amidoglicolato de sódio (agente desintegrante), o lauril sulfato de sódio (agente molhante), ambos utilizados para aumentar a molhabilidade da furosemida com os fluidos. O Aerosil foi introduzido na fórmula devido as suas propriedades adsorventes e antiaderentes. Também compõem a formulação como excipientes imprescindíveis o amido e a celulose microcristalina utilizados como diluentes hidrofílicos (VILLANOVA & SÁ, 2010) (Quadro 5).

Quadro 5: Excipiente testado e aprovado para a formulação ótima da furosemida.

Excipientes	Quantidade (% p/p)	Função farmacocinética
Aerosil 200	1,0	Deslizante
Lauril sulfato de sódio	1,5	Molhante
Amido glicolato de sódio	5,0	Desintegrante
Celulose microcristalina	25,0	Diluyente
Amido de milho	q.s.p. 100,0	Diluyente

Fonte: Adaptado de VILLANOVA & SÁ, 2010.

De acordo com as exigências farmacopeicas, 90 a 110% da dose deverão estar solubilizados até o fim do teste de dissolução, sendo que 80% deverão ser dissolvidos em 30 minutos (BRASIL, 2010). A escolha inadequada de excipientes pode retardar esse tempo, prejudicando o tratamento do paciente, mesmo que a dose contenha a quantidade correta de fármaco. Daí o motivo para avaliar se as farmácias estão aviando formulações com emprego de excipientes certificados pela literatura técnica e científica.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os excipientes empregados na manipulação de cápsulas de furosemida em farmácias magistrais de Manaus – AM, a partir de testes de dissolução.

3.2 Específico

- ✓ Realizar controle de qualidade, de acordo com protocolo farmacopeico;
- ✓ Avaliar o tempo de dissolução da furosemida nas cápsulas ensaiadas;
- ✓ Apresentar o resultado da análise para as farmácias a fim de obter informações sobre a composição do excipiente utilizado por cada farmácia.
- ✓ Investigar a composição qualitativa e quantitativa da formulação por intermédio do contato com o fornecedor da manipulação.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1 Obtenção da Amostra

Foram adquiridos lotes com 60 cápsulas de furosemida 40 mg das seguintes farmácias matrizes da cidade de Manaus, listados por ordem alfabética:

- Amazônia Fórmula;
- Artesã;
- Bioexata;
- Fórmula Farma;
- Pharmacy;
- Pharmapele;
- Top Pharma

Como parâmetro para comparação e análise das cápsulas, foram adquiridas duas embalagens do medicamento de referência da furosemida 40 mg:

- Lasix® (Referência)
Fabricante: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda
Apresentação: Caixa com 20 comprimidos
Lote: L626964
Data de Fabricação: 05/16
Data de Validade: 04/19

4.1.2 Substância Química de Referência

Substância Química de Referência (SQR) – Furosemida FB adquirida da INCQS/FIOCRUZ.

Lote: 1002

Teor: 100%

4.1.3 Reagentes e Vidrarias

- Fosfato de potássio monobásico p.a. (Química Indústria Comércio LTDA)
- Hidróxido de sódio p.a (Cromato Produtos Químicos LTDA)
- Furosemida
Fabricante: Pharma Nostra 2
Apresentação: Embalagem com 3g
Lote: 14094906D
Data de Fabricação: 30/06/2014
Data de Validade: 30/05/2019
- Aerosil 200 (Cedido pelo laboratório Novamed)
Data de Validade: 07/19
- Lauril sulfato de sódio pó (Cedido pelo laboratório Novamed)
Data de Validade: 03/18
- Amido glicolato de sódio (Cedido pelo laboratório Novamed)
Data de Validade: 07/21
- Celulose microcristalina
Fabricante: Fagron
Apresentação: Embalagem com 20g
Lote: 0000054982
Data de Fabricação: 23/11/2012
Data de Validade: 30/09/2017
- Amido de milho
Fabricante: Fagron
Apresentação: Embalagem com 30g
Lote: 16B01-B020-004832
Data de Fabricação: 02/01/2016
Data de Validade: 01/01/2018
- Cápsulas No. 4
Fabricante: Mapric
Apresentação: Embalagem com 100 unidades
Lote: AUTO206360
Data de Fabricação: 19/05/2016

Data de Validade: 19/05/2021

- Cápsulas No. 2 (Cedida pela Farmácia Bioexata)
- Água destilada
- Papel filtro quantitativo Brigitta®
- Pipetas volumétricas
- Funil
- Balões volumétricos
- Kitassato
- Tubos de ensaio
- Suporte para tubos de ensaio
- Dessecador
- Pera
- Seringa de 10 mL
- Mangueira de borracha 65 mm de diâmetro/15cm comprimento

4.1.4 Equipamentos

- Balança semi-analítica Even modelo BL – 220AB – BI, Estados Unidos
- Dissolutor Nova Ética modelo 299/6, Brasil
- Espectrofotômetro Even modelo IL – 592, Estados Unidos
- Desintegrador Nova Ética modelo NE -3007, Brasil
- Estufa Nova Técnica modelo NT 511
- pHmetro Hanna modelo 21, Brasil
- Termômetro
- Encapsuladora manual em PVC branco, com pinos em inox com 120 cápsulas

4.2 Métodos

4.2.1 Preparo das cápsulas com excipiente padronizado na literatura

4.2.1.1 Preparo do excipiente padronizado na literatura

O excipiente foi preparado pela mistura, em gral e pistilo e pelo método da diluição geométrica, de todos os componentes da formulação (Quadro 5) previamente

tamizados. Em seguida o produto foi novamente tamisado e acondicionado em frasco opaco com tampa.

4.2.1.2 Determinação da densidade aparente dos pós

As densidades aparentes do excipiente e da furosemida foram determinadas segundo método da cápsula, que emprega o próprio involucro como recipiente de medição de volume (SANTOS & PESSIN, 2007). Inicialmente, pesou-se a massa de 3 unidades de cápsulas No. 2 vazias para execução do ensaio em triplicata. Em seguida, foram acomodadas nos orifícios de uma placa encapsuladora manual e seus conteúdos foram preenchidos com o pó até o nivelamento. As cápsulas foram tampadas e levadas para uma nova pesagem. O conteúdo que a capsula comporta do pó estudado foi calculado pela diferença de massa entre as cápsulas cheia e vazia, e a densidade, pela divisão entre a massa do conteúdo e a capacidade volumétrica padronizada para o invólucro em questão. Os resultados foram expressos pela média das 3 determinações, em g/mL.

4.2.1.3 Manipulação das cápsulas

A massa necessária de excipiente para a manipulação de um lote de 60 cápsulas, contendo 40 mg de furosemida, foi calculada com o auxílio da densidade aparente dos dois pós e foi realizada em placa encapsuladora manual, distribuindo-se o pó pelos orifícios das cápsulas até o nivelamento, sem uso do socador. Ao final, as cápsulas foram travadas, polidas e acondicionados em sacos plásticos com fecho zip-loc[®].

4.2.2 Controle físico-químico de qualidade

4.2.2.1 Variação de peso e peso médio

A variação de peso e peso médio dos comprimidos e cápsulas foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010).

4.2.2.1.1 Variação do peso e peso médio dos comprimidos

Pesaram-se, individualmente, 20 unidades de comprimidos, calculou-se a média e os limites de variação do peso de cada unidade em relação à média. Para comprimidos

com peso médio entre 80 e 250 mg, o limite de variação aceitável é de $\pm 7,5\%$. O produto cumpre as especificações quando não mais que duas unidades estejam fora dos limites calculados, e nenhuma unidade deve estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

4.2.2.1.2 Variação do peso e peso médio das cápsulas

Pesaram-se, individualmente, 20 unidades das cápsulas dos 10 lotes. Em seguida, as cápsulas foram abertas, seu conteúdo foi removido e os invólucros vazios, devidamente limpos, foram pesados novamente. A massa do conteúdo de cada cápsula foi calculada pela diferença de peso entre as cápsulas cheia e vazia. Para cápsulas com peso médio de até 300 mg, o limite de variação aceitável é $\pm 10\%$. O produto cumprirá as exigências farmacopeicas quando não mais que duas unidades estiverem fora dos limites, e nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

4.2.2.2 Desintegração

A determinação do tempo de desintegração foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010). A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades de cápsulas testadas permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Considerou-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformaram em massa pastosa, desde que não apresentassem núcleo palpável. Foram ensaiadas, no desintegrador, 6 unidades de cada lote, nas seguintes condições: meio (água), temperatura ($37 \pm 2^\circ\text{C}$) %. O produto cumprirá as exigências farmacopeicas se todas as sextuplicatas estiverem desintegradas nos tempos máximos de 30 minutos para comprimidos e 45 minutos para cápsulas gelatinosas.

4.2.2.3 Determinação do teor de furosemida

Para o doseamento do fármaco, foi construída uma curva de calibração com solução mãe de 100 mL NaOH 0,1M contendo 0,04 mg/mL de furosemida SQR, onde foram retiradas alíquotas de 0,25 mL, 0,5 mL, 0,75 mL, 1 mL e 1,25 mL correspondendo as concentrações teóricas de 2, 4, 6, 8 e 10 $\mu\text{g/mL}$, que representavam,

respectivamente, 25, 50, 75, 100 e 125% do teor de furosemida SQR. Em seguida, foi feita leitura em espectrofotômetro de UV a 271 nm. A equação da reta gerada foi empregada para calcular a quantidade de furosemida em cada amostra, uma vez que apresentou linearidade satisfatória (r^2 é superior a 0,99) (Figura 9).

Para preparar a amostra a ser analisada, a massa de 20 comprimidos triturados ou o conteúdo de 20 cápsulas foi homogeneizado em grau com pistilo. Transferiu-se o equivalente a 0,2 g de furosemida do pó obtido para balão volumétrico de 500 mL com auxílio de 300 mL de NaOH 0,1 M. Agitou-se por 10 minutos. Em seguida, completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou-se. A solução foi filtrada e uma alíquota de 1 mL do filtrado foi transferida para balão volumétrico de 50 mL e diluída com NaOH 0,1 M. A solução resultante, com concentração teórica (C_t) de 8 µg/mL, foi submetida a leitura em espectrofotômetro de UV a 271 nm. Uma solução padrão de furosemida SQR (previamente dessecada em estufa a 105°C por 3h) foi preparada nas mesmas condições. A solução aquosa de NaOH 0,1M, solvente utilizado para a preparação de todas as soluções, foi empregada como branco para o ajuste da linha de base do equipamento. A concentração das soluções foi determinada pela simplificação da lei de Lambert Beer (Equação 1). A partir da concentração encontrada (C_a), a massa de furosemida presente na amostra foi calculada e relativizada em relação à quantidade declarada no rótulo para obter-se o teor, conforme Equação 2.

Eq. 1 $C_a = (A_a \times C_p) / A_p$, onde:

Ca: Concentração da solução amostra
Aa: Absorbância da solução amostra
Cp: Concentração da solução padrão
Ap: Absorbância da solução padrão

Eq. 2 $T\% = (m_a \times 100) / m_d$, onde:

T%: teor do fármaco na amostra
ma: massa do fármaco na amostra
md: quantidade declarada no rótulo

Cumpra o teste os lotes cuja concentração de furosemida esteja entre o limite estabelecido de 90 a 110%, em relação ao valor rotulado. Os resultados foram expressos como a média de triplicatas.

4.2.2.4 Determinação da uniformidade de conteúdo

A quantificação do fármaco em cada unidade foi realizada pelo método da variação de peso, onde a quantidade de fármaco é estimada (Equação 3) numa amostra de 10 unidades a partir do resultado do doseamento do teor (item 4.2.3) e dos pesos individuais encontrados no teste de peso médio (item 4.2.1), assumindo-se distribuição homogênea do princípio ativo. Em seguida, calculou-se o valor de aceitação (VA), segundo a Equação 4 e as constantes descritas no Quadro 6. Foram aprovados no teste os lotes cujo valor de VA variam em 15% (L1).

$$\text{Eq. 3} \quad X_i\% = \frac{(m_x \cdot T\%)}{\bar{m}}$$

, onde:

$X_i\%$: teor do fármaco em cada unidade

m_x : massa do conteúdo de cada unidade

$T\%$: teor do fármaco no lote

\bar{m} : peso médio do lote

$$\text{Eq. 4} \quad \text{VA} = |M - \bar{X}| + k \cdot s$$

, onde:

VA: valor de aceitação

M: constante que varia de acordo com o valor de \bar{X} (Quadro 6)

\bar{X} : média de todas as unidades ($X_i\%$) amostradas

k: constante que varia com o número de amostras (Quadro 6)

s: desvio padrão de todas as unidades amostradas ($X_i\%$ em relação à \bar{X})

Quadro 6: Valores das constantes para o cálculo do VA.

constante	Valor	condição
M	\bar{X}	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$
	98,5%	Se $\bar{X} < 98,5\%$
	101,5%	Se $\bar{X} > 101,5\%$
k	2,4	Se $n = 10$
	2,0	Se $n = 30$

Lotes que não cumpriram esse requisito foram submetidos ao segundo estágio do teste, onde foram ensaiadas mais 20 unidades, totalizando uma amostragem de 30 unidades, recalculando nova média (\bar{X}) e novo valor de VA (considerando novos valores das constantes do Quadro 6), que, desta vez, não deve ultrapassar 25% (L2).

Além disso, foram calculados os valores máximo e mínimo do intervalo para a variação de cada unidade pelas Equações 5 e 6, respectivamente. Foram aprovados no teste os lotes cujo valor de VA variam em 25% (L2) e nenhuma unidade individual é maior ou menor que os desvios máximo e mínimo, respectivamente.

Eq. 5 $Desvio_{m\acute{a}x} = [1 + (L2.0,01)]. M$, onde:
 Desvio_{máx}: desvio máximo permitido para cada unidade (Xi%)
 L2: valor máximo de VA permitido no estágio 2
 M: constante que varia de acordo com o valor de \bar{X} (Quadro 6)

Eq. 6 $Desvio_{min} = [1 - (L2.0,01)]. M$, onde:
 Desvio_{min}: desvio mínimo permitido para cada unidade (Xi%)
 L2: valor máximo de VA permitido no estágio 2
 M: constante que varia de acordo com o valor de \bar{X} (Quadro 6)

4.2.2.5 Teste de Dissolução

4.2.2.5.1 Construção da curva de calibração para quantificação da furosemida no ensaio de dissolução

Foi preparada solução estoque padrão de furosemida (utilizando SQR dessecada em estufa a 105°C por 3h) na concentração de 0,04 mg/mL, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M como solvente. A partir da solução estoque, foram retiradas alíquotas de para obtenção de diluições sequenciais com tampão fosfato pH 5,8 nas concentrações de 2, 4, 6, 8 e 10 µg/mL. Em seguida, as diluições foram levadas para leitura em espectrofotômetro de UV 271 nm. A curva de calibração foi construída no software Excel[®] com os dados da concentração em função das absorbâncias medidas, cuja reta linear possuía coeficiente de correlação (r^2) superior a 0,99.

4.2.2.5.2 Preparo do meio de dissolução

Cada litro de solução tampão de fosfato de potássio pH 5,8 foi preparado adicionando-se 6,81 g de fosfato de potássio monobásico p.a. e 18 mL de hidróxido de

sódio 0,2 M em um balão volumétrico e completando o volume com água destilada (United, 2006).

4.2.2.5.3 Teste de dissolução propriamente dito

Os testes de dissolução foram realizados em aparelho dissolutor de 6 provas, utilizando o aparato nº 2 (pá), 900 mL de meio de dissolução (tampão fosfato pH 5,8), velocidade de agitação de 50 rpm e banho climatizado a $37 \pm 2^\circ\text{C}$.

Nos tempos de 30 e 60 minutos após o início do teste, foram retiradas alíquotas de 10 mL da cuba de dissolução de cada sextuplicata, sendo que a cada coleta o volume do foi recomposto com 10 mL de solução tampão fosfato pH 5,8. As seringas empregadas na coleta foram acopladas em unidades filtrantes Brigitta[®], com poro de 0,45 μm e, em seguida, foram diluídas em tampão fosfato pH 5,8 em balão volumétrico de 50 mL. A quantidade de furosemida presente nas amostras foi quantificadas espectrofotometria de UV a 271 nm, quando as concentrações das amostras foram calculadas por meio da interpolação dos valores de absorbância obtidos na reta de calibração obtida com a SQR. Foram consideradas aprovadas nesse primeiro estágio as amostras em que todas as unidades dissolveram $Q + 5\%$ em até 30 minutos, sendo o valor de Q 80% da quantidade declarada no rótulo. Os lotes que não atenderam a esse critério foram submetidas ao Estágio 2, onde mais 6 unidades foram submetidas às mesmas condições descritas acima e a média das 12 amostras foi calculada. Foram considerados aprovados os lotes cuja média foi igual ou superior que o valor de Q e nenhuma unidade apresentou resultado inferior a $Q - 15\%$. Caso esse critério também não seja atendido, o ensaio é novamente repetido com mais 12 unidades, totalizando uma média de 24 unidades no Estágio 3. Foram considerados aprovados os lotes cuja média foi igual ou superior que o valor de Q e que apresentou não mais que duas unidades com resultado inferior a $Q - 15\%$, porém, que nenhuma dessas ultrapasse o valor de $Q - 25\%$.

4.2.2.5.4 Determinação do perfil de dissolução do medicamento referência, das cápsulas das farmácias, das cápsulas nº 2 e nº 4 contendo furosemida

Para a construção das curvas de dissolução dos lotes estudados, o ensaio de dissolução foi conduzido nas mesmas condições descritas no tópico acima, porém, alíquotas de 10 mL foram retiradas nos tempos de 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120,

150 e 180 minutos, sendo que o meio foi recomposto com 10 mL de solução tampão fosfato pH 5,8 a cada coleta. O gráfico da quantidade de furosemida dissolvida ao longo do tempo estudado foi construído no software Excel[®].

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A furosemida é um fármaco de Classe IV no BCS, o que significa dizer que é um fármaco de baixa solubilidade em água e baixa taxa de permeação nas membranas biológicas. Para melhorar a biodisponibilidade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade desses fármacos, é necessário trabalhar a composição do excipiente, para que este melhore a molhabilidade pelo meio dissolutor e favoreça a desagregação da forma farmacêutica, impedindo o agrupamento do fármaco em grumos com núcleo seco (ZVONAR *et al.*, 2010).

5.1 Excipiente padronizado na literatura para a manipulação de furosemida

VILLANOVA e SÁ (2010), realizaram estudos de formulação de excipientes para vários fármacos com problemas de hidrossolubilidade e propuseram, para a furosemida, um excipiente (Quadro 5) composto por celulose microcristalina e amido de milho como diluentes hidrofílicos, dióxido de silício coloidal como deslizante, laurilsulfato de sódio como agente molhante e amidoglicolato de sódio como superdesintegrante. Esses excipientes foram escolhidos e empregados na manipulação de cápsulas para comparar o desempenho dos excipientes praticados pelas Farmácias de Manipulação de Manaus com o indicado na literatura. Dessa forma, foram manipuladas duas formulações: uma que utilizou a cápsula No. 4 (capacidade para 0,21 mL), onde a furosemida representava 48% da massa do conteúdo, e outra que empregou a cápsula No. 2 (capacidade para 0,37 mL), com 25% do peso total do conteúdo em furosemida, conforme demonstra a Tabela 1, ou seja, na menor cápsula, a proporção entre fármaco/excipiente é de, praticamente, 1:1, ao passo que na maior cápsula, a proporção passou para 1:3, diluindo mais a dose do fármaco na massa do excipiente.

A influência da variação da proporção fármaco:excipiente nas cápsulas de No. 2 e No. 4 será discutida mais adiante, nos tópicos 5.7 (teste de dissolução) e 5.8 (perfil de dissolução).

Tabela 1: Composição e percentual de cada substância nas cápsulas manipuladas utilizando o excipiente padronizado por VILLANOVA e SÁ (2010).

Componentes		Cápsula No.4		Cápsula No. 2	
		m (mg)	%	m (mg)	%
Fármaco	Furosemida	40,0	47,79	40,0	25,05
Excipiente	Aerosil 200®	0,437	52,21	1,197	74,95
	Laurilsulfato de sódio	0,656		1,796	
	Amidoglicolato de sódio	2,185		5,985	
	Celulose microcristalina	10,925		29,925	
	Amido de milho	29,498		80,798	
Total		83,701	100	159,701	100

5.2 Excipientes utilizados pelos estabelecimentos

Por meio do contato direto com o farmacêutico responsável técnico da farmácia ou do proprietário, foi fornecido o nome dos excipientes usados na formulação da furosemida, porém, não foram informados os percentuais de cada componente, conforme apresenta a Tabela 2.

Tabela 2: Composição dos excipientes utilizados pelas Farmácias avaliadas na manipulação de cápsulas de furosemida 40 mg.

Adjuvante	Função	Farmácias							Frequência de uso do adjuvante
		1	2	3	4	5	6	7	
Estearato de Magnésio	Lubrificante Antiaderente		X	X	X			X	4
Aerosil	Absorvente da umidade		X		X	X		X	4
Lauril sulfato de sódio	Agente molhante				X			X	2
Talco Farmacêutico	Lubrificante Deslizante			X	X			X	3
Amido	Diluyente Desintegrante		X	X	X	X		X	5
Manitol	Diluyente	X							1
Celulose microcristalina	Diluyente Desintegrante		X	X		X	X		4
Lactose	Diluyente						X		1
Total de componentes		1	4	4	5	3	2	5	24

Das sete farmácias pesquisadas, cinco delas utilizaram o amido na manipulação do fármaco, sendo este o componente mais empregado. A Farmácia 1 empregou apenas um diluyente (manitol) como excipiente, o que pode demonstrar despreocupação ou falta de conhecimento sobre os cuidados que se deve ter na escolha dos adjuvantes que

devem estar presentes nas formulações de fármacos da Classe IV, uma vez que já está bem estabelecido que essa classe deve priorizar o uso de diluentes hidrofílicos, agentes desintegrantes e agentes molhantes para acelerar a dissolução dos fármacos (VILLANOVA & SÁ, 2010). Já as Farmácias 4 e 7 foram as que utilizaram mais componentes para a produção do excipiente. O componente mais escolhido foi o amido, já que cinco das sete farmácias utilizaram-no na formulação. Entretanto, nenhuma delas escolheu um superdesintegrante, como amidoglicolato de sódio ou croscarmelose sódica, que são indicados para facilitar a dissolução de fármacos de Classe IV. Outra observação que se destaca foi o alto emprego do estearato de magnésio como lubrificante, uma vez que este adjuvante, devido à sua característica hidrofóbica, costuma reduzir, ou até mesmo comprometer, o tempo de dissolução (JOSHI & DURIEZ, 2004).

5.3 Determinação do peso médio

A determinação do peso médio é uma medida importante para inferir se a distribuição do pó nos corpos das cápsulas foi realizada homogeneamente na etapa de enchimento (AULTON, 2008), e tem impacto sobre a rigurosidade posológica, uma vez que cápsulas mais pesadas ou mais leves podem conter, respectivamente, mais ou menos massa de fármaco. O lote estudado terá cumprido as especificações quando não forem encontradas mais que duas unidades fora dos limites calculados, e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Esses limites devem ser calculados segundo especificação da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010), conforme demonstra o Quadro 7. Quanto maior o peso total da unidade, menor é o percentual de tolerância para a variação.

Quadro 7: Critérios de aceitação da variação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (BRASIL, 2010).

Forma farmacêutica	Peso médio (\bar{m})	Limites de variação
Comprimidos de liberação imediata	$\bar{m} \leq 80$ mg	$\pm 10,0\%$
	80 mg $< \bar{m} < 250$ mg	$\pm 7,5\%$
	$\bar{m} \geq 250$ mg	$\pm 5,0\%$
Cápsulas duras	$\bar{m} < 300$ mg	$\pm 10,0\%$
	$\bar{m} \geq 300$ mg	$\pm 7,5\%$

A Tabela 3 apresenta os valores experimentais obtidos para cada amostra estudada e a Figura 8 mostra esses resultados graficamente

Tabela 3: Valores experimentais obtidos para determinação do peso médio e limites de variação permitidos para o comprimido

Amostra	Referência*	Farmácia							Número da cápsula		
		1	2	3	4	5	6	7	4	2	
1	0,1336	0,2180	0,1431	0,1554	0,0987	0,1336	0,0810	0,2412	0,0874	0,1607	
2	0,1249	0,2100	0,1543	0,1364	0,1063	0,1249	0,0834	0,2375	0,0845	0,1570	
3	0,1349	0,2251	0,1543	0,1310	0,0996	0,1349	0,0770	0,2352	0,0774	0,1566	
4	0,1376	0,2047	0,1453	0,1359	0,1087	0,1376	0,0781	0,2346	0,0859	0,1599	
5	0,1200	0,2065	0,1373	0,1556	0,1032	0,1200	0,0749	0,2374	0,0766	0,1540	
6	0,1330	0,2100	0,1455	0,1363	0,1067	0,1330	0,0831	0,2240	0,0804	0,1559	
7	0,1243	0,2291	0,1404	0,1240	0,1043	0,1243	0,0899	0,2134	0,0813	0,1628	
8	0,1225	0,2206	0,1522	0,1414	0,1176	0,1225	0,0874	0,2399	0,0822	0,1482	
9	0,1310	0,2121	0,1416	0,1413	0,1061	0,1310	0,0807	0,2484	0,0813	0,1551	
10	0,1189	0,2316	0,1399	0,1462	0,1074	0,1189	0,0815	0,2220	0,0812	0,1610	
11	0,1226	0,2196	0,1376	0,1443	0,1116	0,1226	0,0957	0,2401	0,0831	0,1588	
12	0,1288	0,2155	0,1400	0,1292	0,1026	0,1288	0,0854	0,2252	0,0835	0,1617	
13	0,1368	0,1949	0,1494	0,1275	0,1109	0,1368	0,0815	0,2178	0,0797	0,1571	
14	0,1290	0,2155	0,1431	0,1436	0,1049	0,1290	0,0843	0,2220	0,0875	0,1493	
15	0,1190	0,2201	0,1501	0,1432	0,1007	0,1190	0,0823	0,2376	0,0783	0,1488	
16	0,1279	0,2072	0,1451	0,1396	0,1061	0,1279	0,0861	0,2392	0,0808	0,1548	
17	0,1234	0,2140	0,1469	0,1529	0,1058	0,1234	0,0841	0,2345	0,0829	0,1559	
18	0,1401	0,2088	0,1404	0,1434	0,1047	0,1401	0,0871	0,2400	0,0827	0,1557	
19	0,1321	0,2070	0,1473	0,1537	0,1112	0,1321	0,0781	0,2273	0,0803	0,1540	
20	0,1366	0,1959	0,1527	0,1373	0,1031	0,1366	0,0709	0,2265	0,0851	0,1471	
Média	0,1289	0,2133	0,1453	0,1409	0,1060	0,1289	0,0826	0,2322	0,0821	0,1557	
Limites de variação	+10%	0,1385*	0,2346	0,1599	0,1550	0,1166	0,1417	0,0909	0,2554	0,0903	0,1713
	-10%	0,1192*	0,1920	0,1308	0,1268	0,0954	0,1160	0,0744	0,2090	0,0739	0,1869
	+20%	0,1482*	0,2560	0,1744	0,1691	0,1272	0,1546	0,0992	0,2786	0,0985	0,1869
	-20%	0,1031*	0,1706	0,1163	0,1127	0,0848	0,1031	0,0661	0,1858	0,0657	0,1246

* de referência e as cápsulas manipuladas*Único lote na apresentação de comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg, portanto, com limites de variação calculados em $\pm 7,5\%$ e, para o dobro do percentual, $\pm 15\%$

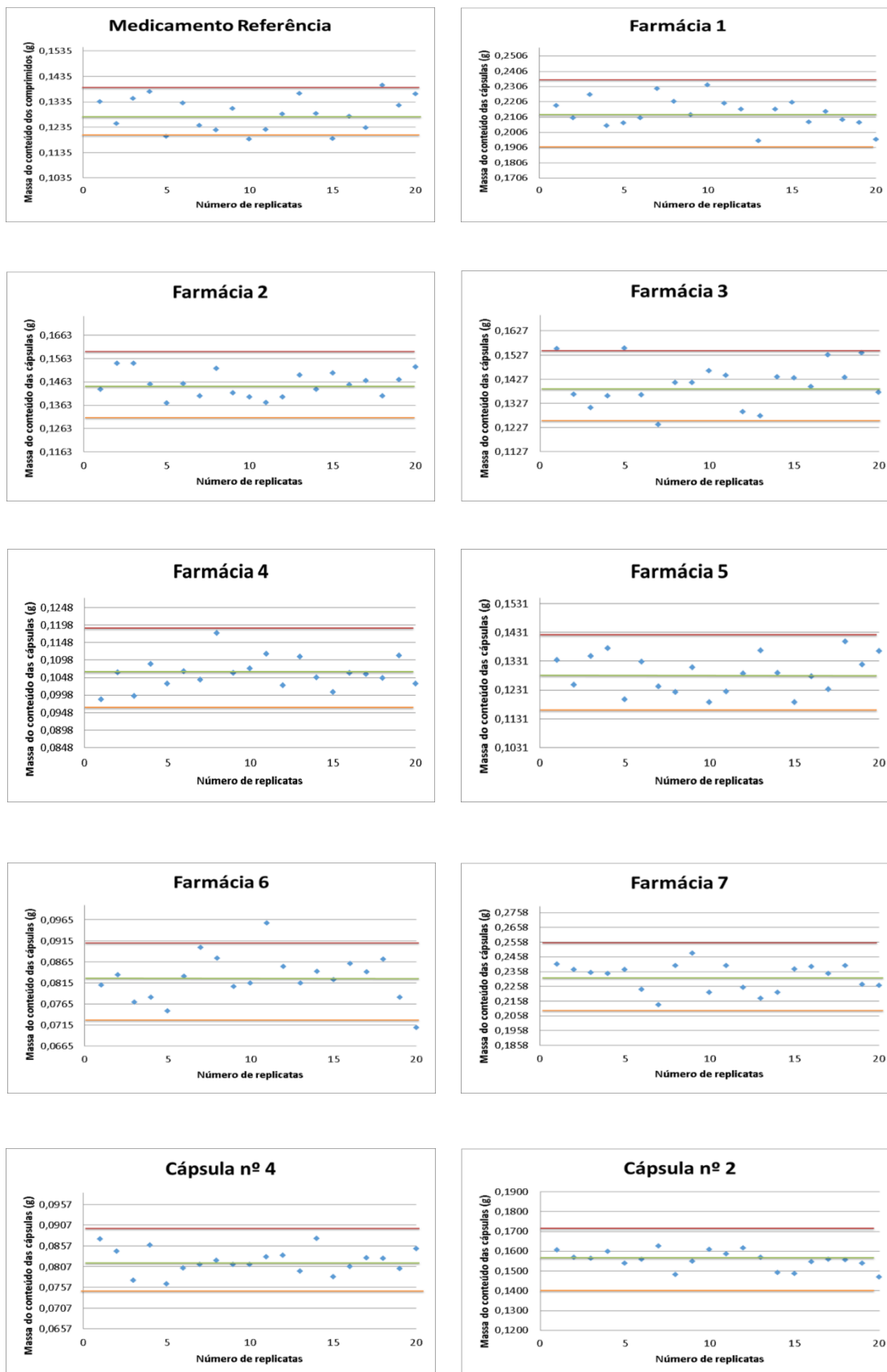


Figura 8: Distribuição da massa de cada unidade em relação à média (linha verde) e aos limites superior (linha vermelha) e inferior (linha laranja).

A análise do peso médio demonstrou que todas as amostras tiveram significativa variação no peso das unidades, com exceção da cápsula nº 2, que apresentou distribuição mais próxima da linha da média. Foram reprovados no teste o medicamento de referência, com 3 comprimidos fora do limite de variação de $\pm 7,5\%$, e a Farmácia 3, também com três cápsulas ultrapassando o limite de variação de $\pm 10\%$. As demais foram totalmente aprovadas, uma vez que todas as 20 unidades estavam com pesos individuais dentro dos limites calculados.

A maioria das farmácias (4 estabelecimentos) utilizaram o dióxido de silício coloidal na sua formulação, o que pode explicar a boa uniformidade de peso observado nessas formulações. O uso do deslizante melhora o fluxo, ocasionando o livre escoamento do pó para dentro da cápsula, sem a necessidade de forçá-lo ou bater o tabuleiro para que o pó se acomode no interior da cápsula, levando a uma melhor distribuição. É importante relatar, ainda, que foi observado que o conteúdo das cápsulas da Farmácia 2 estava bastante compactado, sugerindo que foi empregada muita força para que coubesse todo o pó, o que pode provocar um retardamento na dissolução do fármaco, comprometendo o perfil de dissolução.

Os principais fatores que influenciam nas propriedades dos pós e conseqüente enchimento de cápsulas duras são: o bom fluxo, ausência de adesão e coesividade. O bom fluxo do pó é o fator mais importante para distribuição e enchimento das cápsulas e influencia diretamente na qualidade do produto, por exemplo, no peso médio. Para se obter uma formulação de pós com bom fluxo são normalmente utilizados um diluente com fluxo livre (ex. lactose anidra, celulose microcristalina) e um deslizante (ex. dióxido de silício coloidal = Aerosil 200) (AULTON, 2008). Substâncias com baixo ponto de fusão também podem ser a causa da adesão dos pós, e a utilização de excipientes como uma mistura de celulose microcristalina e amido, em quantidade correspondente a pelo menos 50% da formulação, pode ser usada para prevenir problemas com substâncias de baixo ponto de fusão (LEFNAOUI & MOULAI-MOSTEFA, 2015), assim como a utilização de lubrificantes (ex. estearato de magnésio e talco) reduzem a adesão dos pós ao equipamento de encapsulação. No entanto, por terem características hidrofóbicas, podem influenciar na dissolução da furosemida. (AULTON, 2008).

Três estabelecimentos (Farmácias 2, 3 e 5) escolheram como diluente celulose microcristalina e amido, ao passo que as Farmácias 4 e 7 empregaram mistura de amido

com talco farmacêutico numa combinação conhecida como DILUCAP, proposta por FERREIRA (2008), que também apresenta bom fluxo, porém, por utilizar o talco farmacêutico, que é mais hidrofóbico que a celulose, pode vir a impactar sobre a velocidade de dissolução da furosemida.

Também podem ser empregados agentes deslizantes para prevenir a adesão, como estearato de magnésio. Entretanto, este adjuvante, em particular, deve ser selecionado com cuidado, uma vez que possui característica hidrofóbica que pode retardar ainda mais a dissolução dos fármacos (GIBALDI, 1991), especialmente os da Classe IV.

5.4 Teor

De acordo com a monografia da furosemida na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), cada unidade posológica deve conter, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110% da quantidade de furosemida declarada no rótulo.

A curva de calibração construída com soluções de furosemida SQR, nas concentrações teóricas de 2 a 10 $\mu\text{g/mL}$ em espectrofotômetro de UV a 271 nm (Figura 9), foi empregada para calcular a quantidade de furosemida em cada amostra, uma vez que apresentou linearidade satisfatória (r^2 é superior a 0,99). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4.

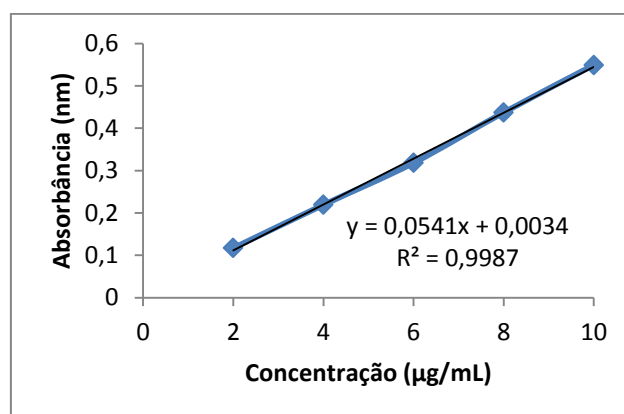


Figura 9: Curva de calibração obtida para soluções de furosemida SQR em NaOH 0,1M a 271 nm.

Dos dez lotes analisados, nove deles tiveram teor médio dentro do intervalo preconizado de 90 a 110% em relação a quantidade rotulada. Somente a Farmácia 6 foi reprovada nesse quesito, pois apresentou teor de 81,62%, ou seja, bem abaixo do limite mínimo de 90%.

Tabela 4: Teor calculado, em triplicata, para cada lote estudado.

Amostra	Teor (%)			Média ± DP
	1	2	3	
Referência	104,60	103,91	103,68	104,60 ± 0,48
Farmácia 1	96,32	93,11	94,72	94,72 ± 1,61
Farmácia 2	97,47	101,15	96,09	98,24 ± 2,61
Farmácia 3	105,06	107,12	105,51	105,90 ± 1,09
Farmácia 4	105,97	108,04	95,17	103,06 ± 6,91
Farmácia 5	91,27	97,70	94,26	94,41 ± 3,22
Farmácia 6	85,06	75,87	83,92	81,62 ± 5,01
Farmácia 7	103,22	98,85	93,34	98,47 ± 4,95
Cápsula No. 4	97,70	101,61	102,76	100,69 ± 2,65
Cápsula No. 2	106,05	103,06	104,67	104,67 ± 1,50

5.5 Uniformidade de conteúdo

Para cumprir com os requisitos do teste de uniformidade, segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), a quantidade do fármaco em cada uma das 10 unidades testadas deve estar situada entre 85,0% a 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) deve ser igual ou menor a 6,0%. Caso o lote não seja aprovado nesse primeiro estágio, deve-se realizar um segundo estágio, testando mais 20 unidades (totalizando 30 unidades), onde a quantidade do fármaco deve estar no intervalo de 75,0% a 125%, o DPR deve ser igual ou menor a 7,8% e nenhuma das 30 unidades deve estar fora dos limites máximo e mínimo calculados, segundo demonstra o Quadro 8.

Quadro 8: Critérios de aceitação para o teste de uniformidade de conteúdo de cápsulas e comprimidos contendo dose de fármaco igual ou superior a 25mg (adaptado de BRASIL, 2010).

Estágio	1	2			
n	10	30			
Valor de aceitação (VA)	L1 = ± 15 (85 a 115%)	L2 = ± 25 (75 a 125%)			
DPR	≤ 6,0%	≤ 7,8%			
Limite máximo de variação (unidade)	—	M.[1 + (L2.0,01)] ou M.1,25	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$	M = \bar{X}	variável
			Se $\bar{X} < 98,5\%$	M=98,5	123,125%
			Se $\bar{X} > 101,5\%$.	M=101,5	126,875%
Limite mínimo de variação (unidade)	—	M.[1 - (L2.0,01)] ou M.0,75	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$	M = \bar{X}	variável
			Se $\bar{X} < 98,5\%$	M=98,5	73,875%
			Se $\bar{X} > 101,5\%$.	M=101,5	76,125%

Tabela 5: Valores experimentais obtidos para o estágio 1 do teste de uniformidade de conteúdo para o comprimido de referência e as cápsulas manipuladas

Amostra	Referência	Farmácia							Número da cápsula	
		1	2	3	4	5	6	7	4	2
1	102,51	94,17	95,59	115,92	95,00	97,37	80,00	100,62	106,33	109,40
2	106,61	90,71	103,07	101,75	102,32	91,03	82,37	99,08	102,81	106,88
3	102,95	97,24	103,07	97,72	95,87	98,31	76,05	98,12	94,17	106,61
4	103,96	88,43	97,06	191,38	104,63	100,28	77,14	97,87	104,51	108,86
5	100,75	89,20	91,72	116,07	99,33	87,46	73,97	99,04	93,19	104,84
6	101,88	90,71	97,20	101,67	102,70	96,93	82,07	93,45	97,82	106,14
7	100,62	98,97	93,79	92,50	100,39	90,59	88,79	89,02	98,91	110,83
8	102,95	95,29	101,67	105,48	113,19	89,28	86,32	100,08	100,01	107,89
9	101,57	91,62	94,59	105,40	102,12	95,47	79,70	103,62	98,91	105,59
10	104,97	100,05	93,46	109,06	103,38	86,65	80,49	92,61	98,79	109,61
Média	102,88	93,64	97,12	104,69	101,89	93,34	80,69	97,35	99,55	106,97
DPR	1,83	4,41	4,26	7,13	4,97	5,24	5,59	4,48	4,17	2,71
VA	5,90	14,77	11,31	21,12	12,55	16,90	28,63	11,62	9,97	12,42

Segundo a Tabela 5, foram aprovadas no primeiro estágio os lotes do medicamento de referência, das Farmácias 1, 2, 4 e 7 e das cápsulas No. 4 e No. 2. No entanto, as Farmácias 3, 5 e 6 foram conduzidas para o segundo estágio do teste (Tabela 6) por apresentarem VA acima de 15. Além disso, a Farmácia 3 também apresentou DPR acima de 6%.

No estágio 2, foram incluídas mais 20 amostras para recalcular a média e o DPR. Segundo critérios descritos no Quadro 8, as Farmácias 3 e 5 foram aprovadas, uma vez que o VA foi inferior a 25, o DPR foi inferior a 7,8% e não apresentou nenhuma unidade fora do intervalo de, respectivamente, 76,125 a 126,875% e 73,875 a 123,125%. Já a Farmácia 6 foi reprovada no teste de uniformidade de conteúdo, visto que o valor de VA foi superior a 25 e apresentou uma unidade abaixo de 73,875 (amostra 20, com teor de 70,02%). A Figura 10 representa as médias determinadas para a uniformidade de conteúdo em cada lote investigado.

Tabela 6: Valores experimentais obtidos para o estágio 2 do teste de uniformidade de conteúdo para o comprimido de referência e as cápsulas manipuladas.

Amostra	Farmácia 3	Farmácia 5	Farmácia 6
1	115,92	97,37	80,00
2	101,75	91,03	82,37
3	97,72	98,31	76,05
4	191,38	100,28	77,14
5	116,07	87,46	73,97
6	101,67	96,93	82,07
7	92,50	90,59	88,79
8	105,48	89,28	86,32
9	105,40	95,47	79,70
10	109,06	86,65	80,49
11	107,64	89,35	94,52
12	96,38	93,87	84,34
13	95,11	99,70	80,49
14	107,12	94,01	83,26
15	106,82	86,73	81,28
16	104,14	93,21	85,04
17	114,06	89,93	83,06
18	106,97	102,10	86,02
19	114,65	96,27	77,14
20	102,42	99,55	70,02
21	113,53	91,90	82,47
22	109,95	90,37	77,93
23	110,92	86,26	77,63
24	96,23	89,50	79,11
25	95,11	90,15	87,41
26	101,23	91,97	89,28
27	100,26	88,55	69,33
28	109,80	95,69	79,21
29	107,04	92,99	85,13
30	111,37	95,15	86,62
média	105,26	92,86	81,54
DPR	6,33	4,78	6,75
VA	17,08	14,52	27,98
Limite máximo	126,875	123,125	123,125
Limite mínimo	76,125	73,875	73,875

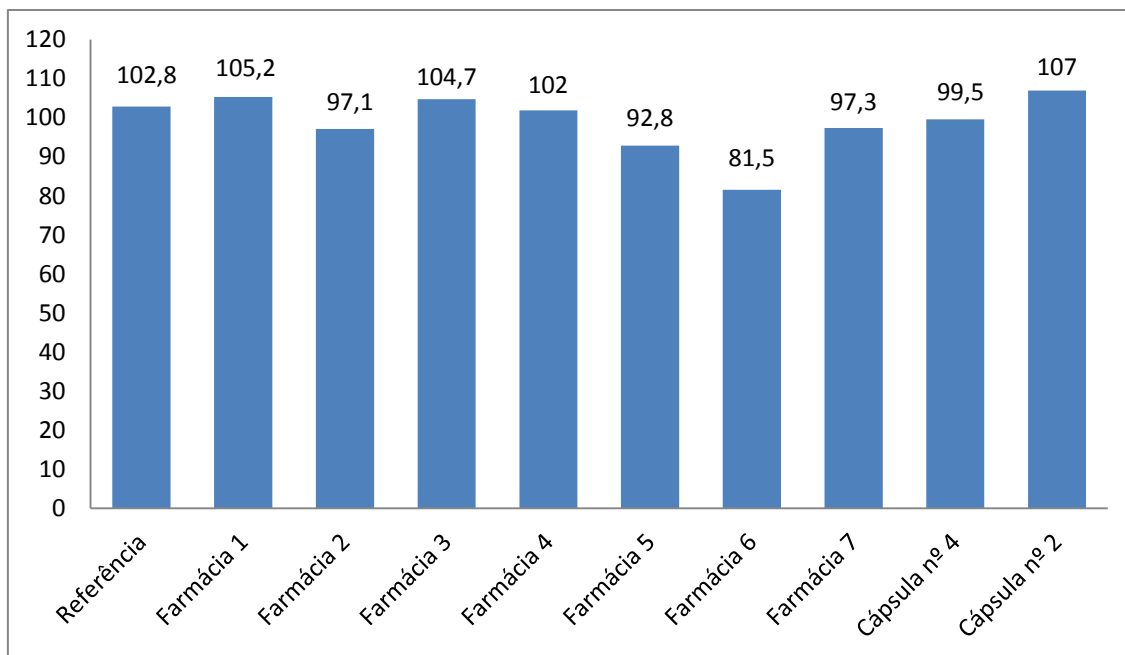


Figura 10: Resultados do teste de uniformidade de conteúdo de furosemida com 10 ou 30 unidades das amostras.

A reprovação neste teste aponta para duas situações prováveis: (1) ineficiência na etapa da mistura dos pós do fármaco e adjuvantes, uma vez que a dose de 40 mg de furosemida não se encontra bem distribuída entre as unidades ou (2) pesagem incorreta que interfira no teor de fármaco por unidade posológica. No caso da Farmácia 6, houve aprovação no teste de peso médio, o que indica que, mesmo reprovada na uniformidade de conteúdo, este foi bem distribuído na etapa de encapsulação. Porém, como o teor calculado para as 30 unidades variou de 94,52 (amostra 11) a 70,02 (amostra 20), resultando num alto valor de DPR (6,75), isso demonstra falha na mistura dos pós. Evidencia-se que também houve falha na pesagem, uma vez que o lote reprovou no teste de doseamento da furosemida ($81,62 \pm 5,01\%$ da quantidade declarada – Tabela 4).

Para obtenção de uma mistura homogênea e uniforme, é ideal que a densidade e o tamanho de partículas dos pós sejam similares. Este fator é particularmente importante, quando um fármaco veiculado em baixa dosagem é misturado com uma quantidade maior de excipientes (YALKOWSKY & BOLTON, 1990).

5.6 Teste de desintegração

Para este teste, serão considerados aprovados os lotes que tiverem desintegrado todas as seis replicatas no tempo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), de acordo com o Quadro 9.

Quadro 9: Critérios de aceitação para o tempo de desintegração máximo para todas as unidades testadas (adaptado de BRASIL, 2010).

Forma farmacêutica	Tempo máximo para a desintegração
Comprimidos de liberação imediata	30 minutos
Cápsulas duras	45 minutos

Como demonstram a Tabela 7 e a Figura 11, todas as replicatas desintegraram com menos 23 minutos, com exceção da Farmácia 6, que teve o tempo de desintegração médio por volta 47 minutos, em que a última replicatas levou quase 68 minutos para a completa desintegração. Como o tempo máximo preconizado pela Farmacopeia Brasileira para a desintegração de cápsulas duras é de 45 minutos, a Farmácia 6 está reprovada nesse quesito, sendo que as demais cumpriram o teste. As Farmácias 2 e 7 tiveram as cápsulas que desintegraram no menor tempo, com médias de 3,5 e 5,5 minutos, respectivamente. As cápsulas de número 4, manipuladas com o excipiente padrão, foram as que levavam maior tempo médio para desintegração completa (por volta de 15 minutos), porém, bem abaixo do critério de aceitação de 45 minutos. Já o comprimido de referência, dentre todos os lotes testados, foi o que desintegrou mais rapidamente, com tempo médio inferior a 2 minutos. Esse resultado já era esperado, tanto que a Farmacopeia Brasileira preconiza menor tempo de desintegração para comprimidos do que para cápsulas (Quadro 9). Isso se deve ao fato de que os comprimidos, tão logo sejam administrados, sofrem rápida desintegração a fim de formarem grânulos e, subsequentemente, desagregação a finas partículas. Isso produz uma grande área de superfície exposta ao meio de dissolução, resultando em velocidade de dissolução mais rápida (PANDIT, 2016). No caso das cápsulas, apesar do conteúdo pulveréu não estar fortemente compactado, a desintegração fica retardada até o tempo necessário para a dissolução do invólucro gelatinoso, momento este em que os pós terão contato com o meio dissolutor (AULTON, 2008).

Tabela 7: Tempos experimentais para a desintegração de todas as sextuplicatas de cada lote estudado.

Amostra	Replicata						Média ± DP
	1	2	3	4	5	6	
Referência	1m12s	1m33s	1m37s	2m03s	2m11s	2m21s	1m50s ± 26s
Farmácia 1	8m20s	8m48s	9m15s	9m30s	10m22s	22m56s	11m32s ± 5m38s
Farmácia 2	2m36s	3m11s	3m26s	3m54s	4m08s	4m22s	3m36s ± 39s
Farmácia 3	7m37s	7m52s	8m03s	9m48s	10m39s	11m35s	9m16s ± 1m39s
Farmácia 4	6m18s	6m54s	8m48s	9m11s	12m05s	13m25s	9m27s ± 2m49s
Farmácia 5	6m02s	6m52s	17m15s	18m05s	18m49s	18m54s	14m20s ± 6m08s
Farmácia 6	31m06s	37m51s	38m38s	43m53s	61m30s	67m42s	46m47s ± 14m31s
Farmácia 7	3m55s	4m45s	5m30s	5m47s	5m55s	6m20s	5m22s ± 53s
Cáps. No.4	7m06s	8m51s	18m24s	19m35s	19m58s	20m11s	15m41s ± 6m02s
Cáps. No.2	7m12s	7m59s	9m31s	10m25s	13m44s	14m56s	10m38s ± 3m06s

**Figura 11:** Média do tempo de desintegração calculado para cada lote estudado.

A Farmácia 6 foi reprovada porque as duas últimas replicatas superaram o tempo máximo para dissolução (quase 62 e 68 minutos). Após contato informal com o responsável pelo estabelecimento, recebeu-se a informação de que foram empregadas cápsulas gastroresistentes na sua manipulação, uma vez que as cápsulas de liberação imediata estavam em falta, o que explica o resultado tão discrepante em relação aos demais estabelecimentos.

5.7 Teste de dissolução

Como não há monografia para cápsulas de furosemida, e como tanto as cápsulas quanto os comprimidos estudados são de liberação imediata, este trabalho adotou as mesmas condições experimentais dos comprimidos para aplicar no estudo das cápsulas. De acordo com a monografia para comprimidos de furosemida na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), o teste deve ser realizado por 60 minutos, sendo que 80%

da dose declarada (Q) deve se dissolver nos primeiros 30 minutos do teste. Caso o lote não seja aprovado nessa primeira etapa, devem ser realizados os estágios 2 e 3, conforme descrito no Quadro 10.

Quadro 10: Critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata (adaptado de BRASIL, 2010).

Estágio	n	Critério de aceitação
E1	6	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a $Q + 5\%$ ($80 + 5 = 85\%$)
E2	6	Média de 12 unidades (E1 + E2) é igual ou maior a Q (80%) e Nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 15\%$ ($80 - 15 = 75\%$)
E3	12	Média de 24 unidades (E1 + E2 + E3) é igual ou maior a Q (80%) e Não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ ($80 - 15 = 75\%$) e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$ ($80 - 25 = 65\%$)

Para o doseamento do fármaco nas alíquotas tomadas em 30 e 60 minutos, foi construída nova curva de calibração, diluindo-se a solução mãe (cujo solvente era NaOH 0,1M) com o solvente que seria usado como meio de dissolução, no caso, tampão fosfato pH 5,8. As leituras das alíquotas foram realizadas em espectrofotômetro de UV a 271 nm (Figura 12). A equação da reta gerada foi empregada para calcular a quantidade de furosemida em cada alíquota, uma vez que apresentou linearidade satisfatória (r^2 é superior a 0,99). As concentrações calculadas para os tempos de 30 e 60 minutos estão apresentados na Tabela 8.

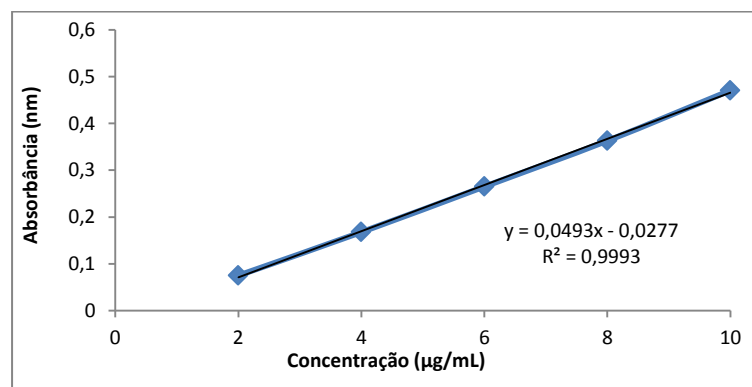


Figura 12: Curva de calibração obtida para soluções de furosemida SQR em tampão fosfato pH 5,8 a 271 nm.

Tabela 8: Teor de furosemida calculado para as alíquotas coletadas em 30 e 60 minutos no estágio 1 do teste de dissolução para o comprimido de referência e as cápsulas manipuladas.

Tempo (min)	Replicata	Percentual da quantidade declarada de furosemida dissolvida no meio									
		Referência	Farmácia							Número da cápsula	
			1	2	3	4	5	6	7	4	2
30	1	108,98	69,92	61,22	64,65	85,57	88,01	19,39	56,66	40,53	84,88
	2	106,58	59,21	54,42	64,01	74,42	88,12	14,33	59,60	52,07	89,28
	3	109,66	68,68	58,20	73,90	95,49	87,72	14,86	67,62	39,17	89,87
	4	113,16	72,89	62,08	73,29	75,82	86,25	19,15	66,99	47,58	83,34
	5	105,63	56,95	59,77	73,01	79,68	82,20	17,75	65,04	45,11	87,62
	6	110,14	62,06	59,46	72,81	63,61	87,21	17,79	63,48	51,51	89,90
	Média	109,03	64,95	59,19	70,28	79,10	86,58	17,21	63,23	45,99	87,48
	DP	2,69	6,43	2,70	4,62	10,80	2,25	2,14	4,31	5,42	2,78
60	1	110,98	67,90	66,56	69,97	81,79	87,92	59,80	61,13	84,42	110,71
	2	107,18	64,89	72,39	66,44	85,89	89,42	61,60	62,57	67,30	115,95
	3	105,68	79,72	66,04	78,65	97,18	87,40	61,35	68,45	61,55	109,15
	4	106,75	70,74	59,61	77,61	87,96	90,26	47,82	62,90	67,81	111,56
	5	103,25	77,81	69,83	77,32	86,09	83,65	70,10	66,43	78,30	92,87
	6	104,61	74,70	68,43	77,95	93,06	91,25	62,17	64,58	82,65	110,81
	Média	106,41	72,63	67,14	74,66	88,66	88,31	60,47	64,34	73,67	108,51
	DP	2,66	5,78	4,35	5,14	5,55	2,69	7,18	2,71	9,37	7,99

OBS.: Valores das replicatas destacadas em vermelho não passam no primeiro estágio; células destacadas em amarelo não passariam no segundo estágio e células destacadas em verde não passariam no terceiro estágio.

Os resultados obtidos no teste de dissolução para avaliar a influência dos excipientes na cedência da furosemida de todos os lotes estudados revelaram que apenas o medicamento de referência foi aprovado no estágio 1, uma vez que, no tempo de 30 minutos, todas as sextuplicatas apresentaram 100% da quantidade declarada dissolvida na solução tampão. As concentrações de furosemida quantificadas no tempo de 60 minutos foram ligeiramente menores que as encontradas em 30 minutos. Essa observação reforça a ideia de que a liberação total da furosemida, no comprimido de referência, acontece nos primeiros minutos de teste, uma vez que a retirada sequencial de alíquotas para a construção do perfil de dissolução (que será apresentado e discutido adiante) e a reposição do meio com solvente acaba diluindo as alíquotas posteriores, pois a solubilização do fármaco é completa nos primeiros minutos de teste e não há fração residual do fármaco por solubilizar ao longo do tempo.

As Farmácias 3, 5 e 7 não apresentaram grande diferença na média do percentual de furosemida dissolvido nos tempos de 30 e 60 minutos, ou seja, na segunda meia-hora do teste, não houve solubilização da quantidade residual por dissolver. A Farmácia 5, por exemplo, apresentou os mesmos 83% de furosemida dissolvida nos tempos de 30 e 60 minutos. Dentre as farmácias aprovadas no teste de teor, a Farmácia 5 foi a que cumpriu o teste com o valor mais próximo do limite mínimo de 90%, cuja média foi de 94,4% (Tabela 4), ou seja, 37,76 mg das 40mg que deveriam estar presentes por cápsula. Mesmo que toda a dose veiculada fosse dissolva no meio, não seria detectado 100% da quantidade declarada, pois restavam apenas cerca de 11% para ser dissolvido após os primeiros 30 minutos de teste. Sendo assim, a não detecção de 100% da quantidade declarada é decorrência do teor e não, necessariamente, da inadequação do excipiente escolhido. Já as Farmácias 3 e 7, por apresentarem teores médios de, respectivamente, 106 e 98,4% (Tabela 4), só liberaram 68 e 61%, respectivamente, o que demonstra haver problema na escolha do excipiente.

Como somente o medicamento de referência foi aprovado no estágio 1, todos os outros lotes devem ser conduzidos para o estágio 2. Entretanto, considerando-se o critério do estágio 3, que diz que “nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$ ”, ou seja, 65% da quantidade declarada, observou-se que algumas replicatas do primeiro estágio já descumpririam esse critério, estando automaticamente reprovadas sem a necessidade de execução dos estágios 2 e 3, a saber: Farmácia 1 (3 replicatas

abaixo de 65%), Farmácia 2 (todas as replicatas), Farmácia 3 (2 replicatas), Farmácia 4 (1 replicata), Farmácia 6 (todas as replicatas), Farmácia 7 (4 replicatas) e Cápsula No. 4 (todas as replicatas). A Farmácia 5 e a Cápsula No. 2 quase obtiveram aprovação no primeiro estágio, uma vez que as replicatas se aproximaram do valor de 85% de dissolução do fármaco no meio. A Cápsula No. 2 chegou a apresentar duas replicatas acima desse valor. Entretanto, esses dois lotes foram conduzidos para o estágio 2, conforme mostra a (Tabela 9)

Tabela 9: Teor de furosemida calculado para as alíquotas coletadas em 30 e 60 minutos para as amostras com chances de aprovação no Estágio 2 do teste de dissolução.

Tempo (min)	Replicata	Percentual da quantidade declarada de furosemida dissolvida no meio	
		Farmácia 5	Cápsula No. 2
30	1	88,01	84,88
	2	88,12	89,28
	3	87,72	89,87
	4	86,25	83,34
	5	82,20	87,62
	6	87,21	89,90
	7	89,01	87,91
	8	87,73	89,91
	9	86,04	91,31
	10	84,46	90,09
	11	88,55	90,43
	12	86,12	90,94
		Média	86,78
	DP	1,93	2,45
60 (n=12)	Média	88,56	109,32
	DP	2,06	6,06

Com 86% de média de solubilização em 30 minutos, verificou-se que a Farmácia 5 cumpriu o teste no estágio 2, o que sugere que houve aplicação de excipientes que favoreceram a solubilidade da furosemida, mesmo a despeito do teor. Embora não tenha feito uso do excipiente padronizado na literatura, este fato não causou impacto na quantidade total do fármaco dissolvido.

Com a reprovação da cápsula No. 4, a cápsula ideal para a formulação de 40 mg da furosemida é a de Número 2, haja vista que, nos 30 minutos iniciais, mais de 80% do fármaco já havia sido solubilizado e, antes de 60 minutos do teste, todo o conteúdo já estava solúvel. Isso porque, na cápsula No. 2, o componente majoritário é o excipiente, ocupando 75% do conteúdo e apenas 25% é ocupado pelo fármaco. Dessa forma, as partículas de fármaco tendem a estarem mais separadas uma das outras, desfavorecendo a agregação entre elas e otimizando a função dos adjuvantes que compõem o excipiente.

Isso não foi observado na cápsula No. 4, mesmo empregando o mesmo excipiente padrão, pois o percentual de fármaco e excipiente era praticamente 50% de cada, ou seja, havia menos excipiente para favorecer a dissolução do que na Cápsula No. 2.

5.8 Perfil de dissolução

Para a construção das curvas do perfil de dissolução (Figura 13), foram retiradas, além das alíquotas à 30 e 60 minutos para o teste de dissolução do estágio 1, alíquotas a 2, 5, 10, 15, 20, 45, e 90 minutos, cujas médias das concentrações de furosemida dissolvida no meio estão descritas na Tabela 10.

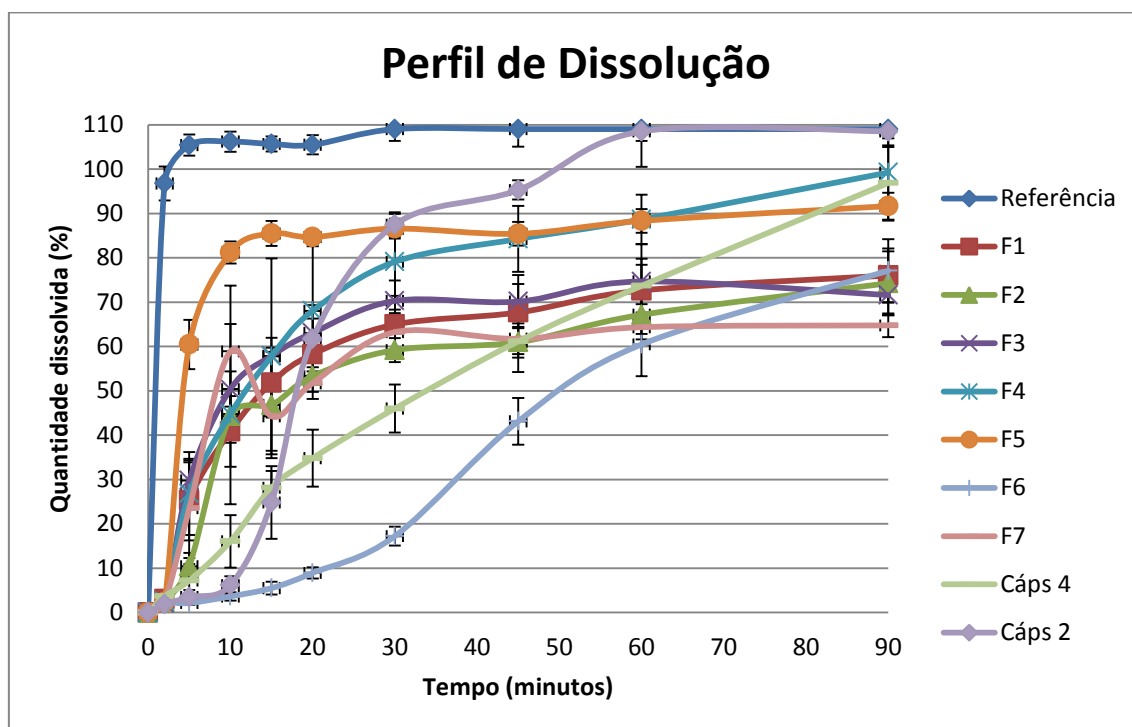


Figura 13: Perfil médio de dissolução dos lotes estudados, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação da furosemida por espectrofotômetro de UV a 271 nm, utilizando tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução e aparato de pás a 50 rpm.

Nos primeiros 5 minutos, toda a furosemida contida no medicamento de referência já estava dissolvida. Em termos de perfil da curva, a Farmácia 5 foi a que mais se aproximou do comportamento do medicamento de referência, pois, com 10 minutos, já havia solubilizado o conteúdo do fármaco, porém, atingindo o patamar por volta de 95%, abaixo do teor de 100%. Nas demais formulações, a velocidade de dissolução da furosemida foi mais lenta, porém, algumas alcançaram o teor máximo ao longo do tempo, como a Farmácia 4 em 90 minutos, e as cápsulas No. 4 e No. 2, que foram manipuladas com o excipiente padronizado na literatura, alcançando o patamar com 90 e 60 minutos, respectivamente.

Tabela 10: Percentual médio (n=6) da quantidade declarada de furosemida dissolvida no meio para as alíquotas coletadas entre os tempos de 2 a 90 minutos para o comprimido de referência e as cápsulas manipuladas.

Tempo (min)	Percentual da quantidade declarada de furosemida dissolvida no meio (média ± DP)									
	Referência	Farmácia							Número da cápsula	
		1	2	3	4	5	6	7	4	2
2	96,76 ± 3,80	3,01 ± 0,49	2,45 ± 0,58	2,05 ± 0,37	2,47 ± 0,55	2,33 ± 0,90	2,11 ± 0,40	2,44 ± 0,61	3,68 ± 0,96	1,82 ± 0,41
5	105,41 ± 2,36	25,28 ± 9,00	10,39 ± 3,02	29,79 ± 4,06	26,82 ± 9,35	60,45 ± 5,56	2,14 ± 0,36	23,30 ± 11,19	7,19 ± 3,69	3,46 ± 1,62
10	106,21 ± 2,27	40,85 ± 7,98	44,28 ± 6,02	50,38 ± 3,98	44,74 ± 20,33	81,20 ± 2,51	3,62 ± 0,94	58,89 ± 14,83	16,04 ± 5,92	6,17 ± 1,99
15	105,67 ± 1,66	51,84 ± 7,87	46,78 ± 11,96	57,87 ± 4,11	57,78 ± 22,10	85,47 ± 2,80	5,49 ± 1,42	44,25 ± 7,75	28,14 ± 3,78	24,81 ± 8,17
20	105,49 ± 2,17	58,25 ± 3,89	53,32 ± 3,53	63,07 ± 6,28	68,05 ± 14,56	84,67 ± 0,64	8,92 ± 1,25	51,72 ± 3,57	34,80 ± 6,41	61,70 ± 4,57
30	109,03 ± 2,69	64,95 ± 6,43	59,19 ± 2,70	70,28 ± 4,62	79,10 ± 10,80	86,58 ± 2,25	17,21 ± 2,14	63,23 ± 4,31	46,00 ± 5,42	87,48 ± 2,78
45	109,03 ± 3,97	67,66 ± 6,40	60,97 ± 3,45	70,12 ± 5,97	84,24 ± 7,43	85,41 ± 2,65	43,11 ± 5,26	61,72 ± 3,46	61,14 ± 6,92	95,29 ± 2,17
60	109,03 ± 2,66	72,63 ± 5,78	67,14 ± 4,35	74,66 ± 5,13	88,66 ± 5,54	88,31 ± 2,69	60,47 ± 7,18	64,34 ± 2,71	73,67 ± 9,37	108,51 ± 7,99
90	109,03 ± 2,08	76,00 ± 6,12	74,25 ± 7,22	71,57 ± 4,50	99,23 ± 8,36	91,65 ± 3,02	77,06 ± 7,11	64,74 ± 2,66	96,88 ± 8,47	108,51 ± 3,54

Ainda analisando o gráfico da Figura 13, pode-se observar que as cápsulas da Farmácia 7 foram as que apresentaram menor percentual de fármaco dissolvido, por volta de 64%, atingindo o patamar em 90 minutos, e as da Farmácia 6 apresentaram a menor velocidade de dissolução, retardada, provavelmente, pelo emprego das cápsulas gastroresistentes.

A importância da correta escolha dos componentes da formulação e de se otimizar a concentração dos mesmos se faz necessária já que a velocidade e extensão de fármaco liberado pode ser substancialmente alterada em consequência dos adjuvantes farmacêuticos (CASTRO *et al.*, 2003).

Deve-se atentar ao tipo, quantidade e qualidade dos adjuvantes a serem utilizados na formulação. Estudos constataram que princípios ativos idênticos têm velocidade de dissolução variável quando manipulados diferentemente, dependendo do excipiente e/ou concentrações envolvidas (MACHADO *et al.*, 2016; FERNANDES, 2013). Em certos casos, diversas formulações de cápsulas ocasionaram uma diferença na biodisponibilidade, que pode diminuir ou até mesmo, inibir o efeito farmacológico dos fármacos. Por isso, é necessário estabelecer critério sobre a utilização de excipientes.

MARIA e SANTINHO (2008) descrevem que cápsulas manipuladas em farmácias do município de Presidente Prudente/SP contendo a mesma concentração de nifedipina demonstraram diferentes resultados no teste do tempo de dissolução. A variação na composição dos excipientes pode interferir no tempo de dissolução, pois existe uma ampla variação nas suas características funcionais (BANKER & ANDERSON, 2001; ALLEN JR *et al.*, 2013).

Diferentes padrões de excipientes foram utilizados pelas farmácias analisadas, sendo que as Farmácias 4 e 7 fizeram uso de uma formulação padrão de excipiente chamada DILUCAP, cuja composição está descrita no Quadro 11 (FERREIRA, 2008).

Quadro 11: Composição do excipiente DILUCAP (FERREIRA, 2008).

Componente	%	Finalidade
Estearato de Magnésio	0,05	Lubrificante / Antiaderente
Aerosil	1,0	Absorvente da Umidade
Lauril Sulfato de Sódio	1,0	Ag. Molhante
Talco Farmacêutico	30	Lubrificante / Deslizante
Amido	qsp 100	Excipiente / Diluente

Esse excipiente é frequentemente usado pelas farmácias de manipulação para atender à maioria das prescrições médicas. Entretanto, com o advento do BCS, o DILUCAP não se torna adequado para a manipulação de fármacos das Classes II e IV, (baixa hidrossolubilidade), uma vez que o talco e o estearato de magnésio possuem características hidrofóbicas, que podem prejudicar ainda mais a velocidade e a extensão da dissolução do princípio ativo. Apesar disso, depois de 60 minutos, dentre todas as farmácias de manipulação, as cápsulas da Farmácia 4 foram as que atingiram maior percentual de furosemida dissolvida no meio, ao passo que as da Farmácia 7 foram as que promoveram menor dissolução. O desempenho do DILUCAP, variando entre os extremos, mostra o quão errática pode ser a dissolução da furosemida nesse excipiente.

O estearato de magnésio atua negativamente sobre a dissolução da furosemida pelo fato deste formar uma película hidrofóbica envolvendo as partículas do fármaco, o que pode acabar dificultando a dissolução, e conseqüentemente, a absorção do fármaco (FERREIRA, 2008). Além disso, a furosemida é considerada um fármaco de caráter ácido fraco ($pK_a = 3,9$) (BRASIL, 2010) e o estearato de magnésio, além do seu caráter hidrofóbico, é incompatível com substâncias ácidas, o que pode amplificar a não cedência da furosemida das formulações que a contém (FERREIRA, 2008; KIBBE, 2000).

O excipiente padronizado por VILLANOVA e SÁ (2010) para a manipulação de furosemida (Quadro 5) não possui esses componentes hidrofóbicos. O estearato de magnésio não é empregado como deslizante e são utilizados diluentes hidrofílicos, como amido de milho e celulose microcristalina. Além disso, a presença de um superdesintegrante, como o amidoglicolato de sódio, promove a rápida dispersão do conteúdo pulveréneo no meio de dissolução, impedindo a agregação das partículas do fármaco, e um agente molhante, como o laurilsulfato de sódio.

Apesar de serem empregados mais comumente na preparação de comprimidos, os agentes desintegrantes têm sido incluídos recentemente em formulações de cápsulas para auxiliar na desintegração e na distribuição do conteúdo das cápsulas no estômago (EVANS *et al.*, 2005). Os superdesintegrantes, como a croscarmelose e o amido glicolato de sódio, atuam através do intumescimento por absorção de água, aumentando várias vezes seus volumes originais. A crospovidona, outro superdesintegrante, atua de forma diferente, através de pontos de atração de água para o interior do cilindro de pó contido na cápsula (AULTON, 2008).

Agentes molhantes com atividade tensoativa, como o lauril sulfato de sódio, são adicionados à formulação para facilitar a molhagem pelos fluidos gastrintestinais e facilitar a dissolução e absorção de fármacos (CALDWELL, 1974). Isso se deve a capacidade que o tensoativo tem de reduzir a tensão interfacial sólido/líquido, permitindo que o meio de dissolução molhe o sólido de forma mais eficiente, contribuindo para a dissolução do fármaco (ASHFORD, 2005). Para otimizar a dissolução de fármacos pouco solúveis, como a furosemida, os melhores resultados são obtidos empregando-se diluentes solúveis junto com um agente molhante, como o lauril sulfato de sódio a 1% (AULTON, 2008).

A adequação do excipiente padronizado por VILLANOVA e SÁ (2010) para a veiculação de furosemida foi estudada mediante seu emprego na preparação de cápsulas contendo 40 mg de fármaco. A primeira cápsula manipulada foi a de No. 4 que, mesmo a despeito da presença do excipiente padronizado, foi reprovada no teste de dissolução porque não cumpriu o critério de permitir a dissolução de 85% da quantidade declarada em 30 minutos, alcançando a média de 45% (Tabela 10). Entretanto, o perfil de dissolução revela que, apesar do tempo prolongado (90 minutos), esse excipiente foi capaz de garantir a dissolução de 100 % da dose veiculada, o que não foi visualizado com os excipientes das demais cápsulas manipuladas. Conforme já foi discutido no tópico 5.7, a proporção entre fármaco e excipiente na cápsula No. 4 foi de praticamente 1:1, ou seja, as características hidrofóbicas da molécula do fármaco não estão completamente neutralizadas pelo excipiente quando estes estão misturados em quantidades equiparadas. Com o aumento do volume da cápsula para a de No. 2, a dose de fármaco a ser veiculada é a mesma, porém, há mais espaço a ser completado com excipiente, o que aumenta 3 vezes a proporção de excipiente em relação à furosemida. Isso faz com que as partículas do fármaco fiquem mais diluídas no leito do excipiente e mais afastadas uma das outras, diminuindo as chances que agregação e favorecendo o desempenho dos adjuvantes na função de melhorar a dissolução da furosemida. Como pode ser observado na Figura 13, em 30 minutos já estavam dissolvidos mais de 80% da dose e, em 60 minutos a dissolução da furosemida já era completa, o que comprova a eficácia do excipiente padronizado e a necessidade de sua escolha pelos estabelecimentos farmacêuticos da cidade de Manaus.

A Farmácia 1 utilizou apenas o manitol como diluente e foi reprovada no teste de dissolução, e o perfil de dissolução revela que o uso do manitol como componente

único do excipiente não foi suficiente para garantir a dissolução completa da dose veiculada, uma vez que, após 90 minutos de teste, só havia solubilizado 76% da quantidade declarada.

Comparando-se a Farmácia 1 com a Farmácia 5, fica clara a interferência do excipiente na dissolução do fármaco. Ambas as farmácias citadas pesaram quantidades equivalentes de furosemida para a manipulação, visto que apresentaram valores para o teor médio semelhantes, na casa de 94% (Tabela 4). Nos primeiros 30 minutos de ensaio, as cápsulas da Farmácia 1 permitiram a solubilização de 65% da quantidade declarada no rótulo, ao passo que as da Farmácia 5 alcançaram 21% a mais de solubilização do fármaco no meio de dissolução (86%). Isso mostra que o excipiente da Farmácia 5, composto por Aerosil[®], amido e celulose microcristalina, (sendo os dois últimos diluentes hidrofílicos) garantiu a dissolução da furosemida numa velocidade maior que o da Farmácia 1, e que o percentual final da dose dissolvida no meio poderia ser maior se o teor não estivesse abaixo de 100%.

Outra comparação interessante pode ser feita entre as Farmácias 2 e 3, onde ambas fizeram uso de diluentes hidrofílicos (amido e celulose microcristalina) e adjuvantes hidrofóbicos (estearato de magnésio, sendo que a Farmácia 3 também usou talco) e tiveram um perfil de dissolução muito semelhante. Isso demonstra que o emprego de diluentes hidrofílicos, por si só, não é suficiente para neutralizar a contribuição hidrofóbica do estearato de magnésio, muito pelo contrário. Desconsiderando a curva da Farmácia 4 (que utilizou o DILUCAP e teve desempenho contraditório quando comparada à Farmácia 7, o que já foi discutido anteriormente), as cápsulas das Farmácias 1, 5 e 6, que não utilizaram o estearato de magnésio, tiveram maiores percentuais de dissolução do fármaco ao longo do tempo. As Farmácias 2, 3 e 7 mostram o impacto do estearato de magnésio na dissolução completa da furosemida veiculada, especialmente quando todos esses lotes apresentaram teores de, respectivamente, 98, 106 e 98%, mas só permitiram a dissolução máxima de, respectivamente, 74% (em 90 minutos), 74% (em 60 minutos) e 66% (em 90 minutos).

A Farmácia 6 não empregou o estearato de magnésio e nenhum outro adjuvante, usando apenas dois excipientes hidrofílicos, que são a celulose microcristalina e a lactose.

A lactose é um excipiente que possui elevada hidrossolubilidade (GIL, 2007), principalmente quando se trabalha com fármacos hidrofóbicos, como a furosemida.

Entretanto, vale ressaltar que ela está contraindicada para pacientes alérgicos ou intolerantes.

Castro e colaboradores (2003) demonstram em um estudo de liberação de paracetamol de comprimidos que a lactose facilita a liberação do fármaco em questão.

Um estudo realizado por Fernandes (2013) avaliou a influência dos excipientes no perfil de dissolução de cápsulas contendo maleato de enalapril, demonstrando que as cápsulas que continham lactose na formulação tiveram melhor perfil de dissolução quando comparadas às que não a continham.

A comparação entre as cápsulas das Farmácias 5 e 6, em que ambas usaram a celulose microcristalina, mas a combinaram com outro diluente (amido na Farmácia 5 e lactose na Farmácia 6) revela que, desconsiderando o retardamento inicial da dissolução de furosemida provocado pelas cápsulas gastroresistentes na Farmácia 6, e se a Farmácia 6 não tivesse sido reprovada no teste do teor (82%) poderia até ter alcançado patamares maiores de dissolução. Isso indica que o amido e a lactose têm funcionalidade semelhante na dissolução da furosemida.

5.9 Avaliação global dos parâmetros estudados

A Tabela 11 resume as aprovações e reprovações dos lotes estudados em todos os testes farmacopeicos a que foram submetidos.

Tabela 11: Resumo das aprovações e reprovações de todos os lotes dos produtos analisados.

Teste	Med Ref.	Farmácias							Cápsulas	
		1	2	3	4	5	6	7	No. 4	No. 2
Peso médio	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Teor	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Uniformidade de conteúdo	E1	✓	✓	X	✓	X	X	✓	✓	✓
	E2	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Desintegração	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓
Dissolução	E1	✓	X	X	X	X	X	X	X	X
	E2	—	X	X	X	X	✓	X	X	✓
	E3	—	X	X	X	X	—	X	X	X

O medicamento de referência foi reprovado no teste de peso médio. Outros 5 lotes (Farmácias 1, 2, 4 e 7 e a cápsula no. 4) foram reprovados no teste de dissolução. As cápsulas da Farmácia 3 reprovaram em 3 testes: peso médio, uniformidade de conteúdo e teste de dissolução. Já as cápsulas da Farmácia 6 não passaram em 4 ensaios: teor de princípio ativo, uniformidade de conteúdo, teste de desintegração e teste de dissolução, sendo que este último foi a principal causa de reprovação entre a maioria dos lotes.

As únicas apresentações aprovadas em todos os quesitos foram as cápsulas da Farmácia 5 e as manipuladas na cápsula No. 2, apesar de ambas terem falhado no Estágio 1 do teste de dissolução. Entretanto, as cápsulas que empregaram o excipiente padronizado na literatura (VILLANOVA & SÁ, 2010) tiveram um desempenho marcadamente melhor que as da Farmácia 5, conforme pontuado abaixo:

- menor coeficiente de variação no ensaio de peso médio (2,98% contra 5,16%);
- maior doseamento do fármaco no teste de teor ($104,67 \pm 1,50$ contra $94,41 \pm 3,22$);
- aprovação no primeiro estágio no teste de uniformidade de conteúdo, ao passo que as da Farmácia 5 só obtiveram aprovação no segundo estágio;
- menor tempo de desintegração das cápsulas (a última sextuplicata desintegrou com 14 minutos e 56 segundos contra 18 minutos e 54 segundos);
- dissolução de 100% da dose declarada em 60 minutos de teste, ao passo que as da Farmácia 5 estabeleceram um patamar por volta de 91% até o final dos 90 minutos do teste.

Dessa forma, fica evidente que o emprego do excipiente padronizado por VILLANOVA e SÁ (2010) está adequado para propiciar a completa dissolução da furosemida no meio, mas, também, que esse excipiente deve ser acrescido numa proporção maior que 50% em relação ao fármaco.

6. CONCLUSÕES

- Os resultados demonstraram que apenas uma dentre as 7 farmácias investigadas cumpriram com os requisitos mínimos de qualidade exigidos pela Farmacopeia Brasileira.
- O medicamento de referência também não foi aprovado por falhar no teste de peso médio.
- As farmácias que utilizaram diluentes mais hidrofílicos na formulação obtiveram melhores resultados no perfil de dissolução.
- As farmácias que utilizaram estearato de magnésio na formulação do excipiente prejudicaram a dissolução da furosemida, dada à característica hidrofóbica deste adjuvante.
- O excipiente padronizado na literatura para a manipulação de cápsulas de furosemida mostrou-se efetivo na completa dissolução da dose carregada do fármaco, mas uma maior proporção de excipiente em relação ao fármaco é fundamental para que isso ocorra.
- Por meio do BCS, do agrupamento dos fármacos, a elaboração de excipientes que pudessem favorecer características desprivilegiadas se tornou menos trabalhosa. Para a elaboração de uma fórmula de excipiente-padrão, as características dos fármacos e principalmente dos excipientes devem ser exaustivamente analisadas.
- Existe uma necessidade urgente de adequação para excipientes e fármacos pesquisados, o cuidado e o conhecimento na seleção dos excipientes a serem misturados e encapsulados levam à garantia de maior efetividade do produto manipulado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELLAH, A., Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients, *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 23, n. 1, p. 9–13, 2015.

ALLEN JR. L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C., Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9. *Artmed* Editora, 2013.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V., Pharmaceutical dosage forms and delivery systems. *Lippincott Williams & Wilkins*, 1995.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R., A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, 12.3: 413-420, 1995.

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

AULTON, M. E., Delineamento de formas farmacêuticas. *Artmed*, 2008.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. *Comprimidos*. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L., Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

BENET, L. Z.; CUMMINS, C. L.; WU, C. Y., Unmasking the dynamic interplay between efflux transporters and metabolic enzymes. *International journal of pharmaceutics*, 277.1: 3-9, 2004.

BHATT, B.; AGRAWAL, S. S., Pharmaceutical technology: capsules. *Delhi Institute of pharmaceutical science and research*, 27: 19-20, 2007.

BRASIL, Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. *Farmacopeia Brasileira*, 5ª edição, v. 1, p. 1–523, 2010.

BRASIL, Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. *Farmacopeia Brasileira*, 5ª edição, v. 2, p. 1–899, 2010.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. *Farmacopeia Brasileira*, 4ª edição, pt.2, 2001.

BRASIL, Resolução RDC nº. 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias. *Diário Oficial da União*, 2001.

BRASIL, 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*, 2006.

BRASIL, Resolução RDC nº. 87, de 21 de novembro 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, 2007.

BRASIL, Resolução-RE. nº 310, de 01 de Setembro de 2004–. Guia para estudo de equivalência farmacêutica–Perfil de dissolução, 2003.

BREDA, S. A., Solubility behavior and biopharmaceutical classification of novel high-solubility ciprofloxacin and norfloxacin pharmaceutical derivatives. v. 371, p. 106–113, 2009.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C., As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12. AMGH Editora, 2012.

CALDWELL, J.; SEVER, P.S., The biochemical pharmacology of abused drugs; III. Cannabis, opiates, and synthetic narcotics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 16.6: 989-1013, 1974.

CASTRO, A. D.; VICENTE, J.A.; MOURÃO, S.C.; BUENO, J.H.F.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D., Efeito da concentração do amido de milho na liberação de paracetamol de comprimidos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.39, n.3, p. 289-297, 2003.

ÇELIK, M., The past, present, and future of tableting technology. *Drug Develop. Ind. Pharm.*, v.22, n.1, p.1-10, 1996.

CHAUDHARI, S. P.; PATIL, P. S., Pharmaceutical Excipients: A review, *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, v. 1, n. 1, p. 21–34, 2012.

COOK, J.; ADDICKS, W.; WU, Y. H., Application of the biopharmaceutical classification system in clinical drug development--an industrial view., *The AAPS journal*, v. 10, n. 2, p. 306–310, 2008.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S., Formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Port. Farm*, 59.4: 181-190, 1999.

DAVE, V. S., Excipient variability and its impact on dosage form functionality. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104.3: 906-915, 2015.

DEBOTTON, N.; DAHAN, A., Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. *Medicinal Research Reviews*, 2016.

DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPPAS, C., SHAH, V. P., Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharmaceutical research*, 15(1), 11-22, 1998.

EVANS, R. S., Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 39.7-8: 1161-1168, 2005.

FARINHA, A.; PAIS, J. P.; BICA, A., O ensaio de dissolução in vitro na avaliação da qualidade biofarmacêutica. *LEF-Boletim*, 4.15, 1997.

FERNANDES, G., Avaliação da influência dos excipientes no perfil de dissolução de cápsulas contendo maleato de enalapril. *Anais do Conic-Semesp*. V. 1, un. 3, 2013.

FERREIRA, A. O., Guia prático da farmácia magistral. *Pharmabooks*, 3. ed., 2008.

FORTES, Z. B., Marcadores inflamatórios e hipertensão arterial, *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 12, n. 2, p. 112–113, 2005.

GIBALDI, M., *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. 4^a. Ed., p.406, 1991.

GIL, E., Excipientes: suas aplicações e controle físico-químico. *Pharmabooks*, 2^a ed., p.285, 2007.

HAYWOOD, A.; COAST, G., *Pharmaceutical excipients – where do we begin?* - *Australian Prescriber*, p. 4–6, 2011.

HLINAK, A. J., Current state Understanding critical material properties for solid dosage form design What is the role of standardized methods for determining the impact of material properties in pharmaceutical formulation and process devel. *Perspective 12 Journal of Pharmaceutical Innovation*, n. October, 2006.

KARALIS, V., Bioavailability and bioequivalence: Focus on physiological factors and variability, *Pharmaceutical Research*, v. 25, n. 8, p. 1956–1962, 2008.

KIBBE, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3.ed., *Pharmaceutical Association & Pharmaceutical Press*. 2000.

JOSHI, A. A.; DURIEZ, X., Added functionality excipients: an answer to challenging formulations. *Pharmaceutical Technology*, 22: 12-19, 2004.

LEFNAOUI, S.; MOULAI-MOSTEFA, N., Synthesis and evaluation of the structural and physicochemical properties of carboxymethyl pregelatinized starch as a pharmaceutical excipient. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23.6: 698-711, 2015.

LENNERNÄS, H.; ABRAHAMSSON, B., The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension., *The Journal of pharmacy and pharmacology*, v. 57, n. 3, p. 273–285, 2005.

LIPKA, E.; AMIDON, G. L., Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *Journal of controlled release*, 62.1: 41-49, 1999.

MACHADO, T. C., Influência de excipientes na manipulação de cápsulas de furosemida. *Disciplinarum Scientia Saúde*, 13.1: 27-39, 2016.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F., A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Ver. Bras. Cienc. Farm.*, v. 38, n. 4, p. 375-400, 2002.

MARIA, E. K.; SANTINHO, A. J. P., Nifedipina manipulada ou especialidade farmacêutica? estudo *in vitro*. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.5, n.2, p. 31-36, 2008.

MARQUES, O., Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de *Uncaria tomentosa* com atividade antioxidante. *Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas)*, 210f. p. 210, 2008.

MORETON, R C., Excipient Functionality, *Pharmaceutical Technology*, n. May, p. 98–100, 2004.

MORETON, R. C., Functionality and Performance of Excipients in a *Quality-by-Design World*. Indianápolis, [s.l: s.n.]. 2010.

NACHAEGARI, S. K.; BANSAL, A. K., Coprocesed Excipients for Solid Dosage Form, *Pharmaceutical Technology*, n. January, p. 52–64, 2004.

NAPKE, E., Excipients, adverse drug reactions and patients' rights. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 151.5: 529, 1994.

NIELSEN, L. H., Polymeric microcontainers improve oral bioavailability of furosemide. *International journal of pharmaceutics*, 504.1: 98-109, 2016.

OGURA, T.; FURUYA, Y.; MATSUURA, S., HPMC capsules: an alternative to gelatin. *Pharm. Tech. Eur*, 10: 32-42, 1998.

PANDIT, N. K., Introdução às Ciências Farmacêuticas. *Artmed Editora*, p. 168 – 169, 2016.

PATEL, M. A.; PINGALE, P. L., High Functionality Coprocessed Excipients: a Review, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 3, p. 795–806, 2014.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M., Quality and functionality of excipients, *Farmaco*, v. 54, n. 1–2, p. 1–14, 1999.

PIFFERI, S.; PEDRANI, M.; RESTANI, P., Quality and functionality of excipients. The safety of pharmaceutical excipients, *Farmaco*, v. 58, n. 8, p. 541–550, 2003.

QURESHI, S. A., Developing discriminatory drug dissolution tests and profiles: some thoughts for consideration on the concept and its interpretation. *Dissolution Technologies*, 13.4: 18-23, 2006.

QURESHI, S. A.; SHABNAM, J., Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12.3: 271-276, 2001.

SANTOS, K. S. C. R.; PESSIN, A. M., Método da Cápsula para Determinação da Densidade Aparente de Pós na Manipulação Magistral de Cápsulas. *Revista Rx*, n. 5, 2007.

SHAH, V. P.; AMIDON, G. L., A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability – backstory of BCS. *APPS Journal*, 16.5: 894-898, 2014.

SATHE, P. M.; TSONG, Yi; SHAH, V. P., In-vitro dissolution profile comparison: statistics and analysis, model dependent approach. *Pharmaceutical research*, 13.12: 1799-1803, 1996.

SHUGARTS, S.; BENET, L. Z., The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharmaceutical research*, 26.9: 2039-2054, 2009.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S., Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 4, p. 515–527, 2007.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C., *Biofarmacotécnica*. Grupo Guanabara Koogan, 2009.

STRICKLEY, R. G., Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations, *Pharmaceutical Research*, v. 21, n. 2, p. 201–230, 2004.

TAKAGI, T.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M., articles, v. 3, n. 6, p. 631–643, 2006.

Therapeutic Systems Research Laboratories – TSRL, 2016. Acessado em 28/07/2016.

THOMPSON, J. E., A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. In: A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. *Artmed*, 2013.

UNITED States Pharmacopeia: USP 29: The National Formulary: NF. 24. Rockville: *UNITED States Pharmacopeia Convention*, 2006.

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

YALKOWSKY, S. H.; BOLTON, S., Particle size and content uniformity. *Pharmaceutical research*, 7.9: 962-966, 1990.

ZVONAR, A., Microencapsulation of self-microemulsifying system: improving solubility and permeability of furosemide. *International journal of pharmaceutics*, 388.1: 151-158. 2010