



Cápsulas gelatinosas duras de fármacos órfãos prescritos na pediatria: Furosemida e Cloridrato de propranolol

Hard gelatin capsules of furosemide and propranolol hydrochloride: preparation and quality control

Recebido em 04/04/2012

Aceito em 05/05/2012

Ana Lucia de Araujo P Areco, Ivania de Paiva Pereira, Polliana Ribeiro Domingues, Elisabete Pereira dos Santos, Eduardo Ricci-Júnior*

Curso de Especialização em Manipulação Farmacêutica, Farmácia Universitária, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo a Padronização do método de preparo de cápsulas gelatinosas duras de fármacos órfãos na pediatria. Os resultados dos ensaios de controle de qualidade demonstraram que as cápsulas manipuladas de cloridrato de propranolol e furosemida analisadas, foram aprovadas nos ensaios de peso médio, porém, nos ensaios de uniformidade de conteúdo, as cápsulas de cloridrato de propranolol foram aprovadas e as de furosemida foram reprovadas, devido ao seu comportamento instável, indicando que o método utilizado tem que ser cuidadosamente avaliado de acordo com as características de cada fármaco. A conclusão deste trabalho é que o método utilizado para confeccionar cápsulas com dosagens pediátricas, utilizando comprimidos existentes no mercado como matéria-prima, deve ser utilizado analisando as características de cada fármaco.

Palavras-chave: Cápsulas gelatinosas, Fármacos órfãos, Manipulação, Controle de Qualidade

ABSTRACT

This work aims at standardization of the method of preparation of hard gelatin capsules of orphan drugs in pediatrics. The results of quality control tests showed that the capsules manipulated propranolol hydrochloride, furosemide analyzed tests were adopted in weight, however, the content uniformity tests, the capsules of propranolol hydrochloride and were approved furosemide were rejected due to its unstable behavior, indicating that the method used must be carefully evaluated according to the characteristics of each drug. The conclusion of this work is that the method used for making capsules with pediatric doses using tablets on the market as raw material shall be used by analyzing the characteristics of each drug.

Keywords: Gelatin capsules, Orphan drugs, Manipulation, Quality Control

INTRODUÇÃO

A falta de medicamentos adequados para crianças, no Brasil, realmente constitui um problema sério, implicando na dificuldade de escolha do tratamento; no tratamento errôneo com administração de doses baixas do fármaco (subdoses), podendo agravar o quadro da doença e/ou doses elevadas (sobredoses), causando toxicidade, podendo, em ambos os casos evoluir para óbito, e na ma-

nutenção do tratamento por parte do paciente.

Torna-se imprescindível a elaboração de formas farmacêuticas infantis pela farmácia de manipulação que garanta a estabilidade do ativo e, para isso, há necessidade de avaliar cada fármaco e em qual forma farmacêutica sofrerá menor degradação, para que a dose medicamentosa seja a ideal. Diante disso, a ANVISA tem exigido maior

* **Contato:** Eduardo Ricci Júnior, Faculdade de Farmácia, UFRJ, Av. Carlos Chagas Filho s/n, CCS, Ilha do Fundão, 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, e-mail: ricci@pharma.ufrj.br

rigor nos procedimentos de preparo dos produtos manipulados através de legislação específica, RDC 67, que versa sobre as boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias de manipulação e dispõe sobre o monitoramento do processo magistral, trazendo a necessidade de análises trimestrais de teor e uniformidade de conteúdo dos princípios ativos de fórmulas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a 25mg.

Esse trabalho tem como objetivo validar uma metodologia de confecção de cápsulas de dosagem infantil a partir de comprimidos existentes no mercado e avaliar a qualidade dessas cápsulas, para que a administração do ativo seja na dose precisa e desejada e que venha a minimizar os possíveis erros de estabilidade do ativo (química e microbiológica), o que ocasionaria um efeito aquém do esperado. Foram confeccionadas cápsulas com dose infantil de cloridrato de propranolol e furosemida e avaliou-se o processo através do peso médio, DPR e uniformidade de conteúdo.

Os medicamentos disponibilizados pela indústria farmacêutica, são necessariamente limitados a um certo número de dosagens e de formas de apresentação, é freqüente a inexistência de produtos com as dosagens adequadas às necessidades particulares da população pediátrica ou com as formas farmacêuticas mais apropriadas para administração em pediatria (Pinto, Barbosa, 2008).

A escassez de medicamentos desenvolvidos para uso em crianças obriga, freqüentemente, os prescritores à extrapolação de informações obtidas através de testes em adultos, bem como à adaptação de formulações inadequadas para essa faixa etária (Costa, et al., 2009).

Geralmente, os medicamentos prescritos pelos médicos contêm formas impróprias para o consumo infantil, doses inadequadas ou recomendações de adequações de formas sólidas para líquidas ou de quebra de comprimidos, o que pode afetar a posologia podendo haver superdose ou subdose e aumentos dos efeitos colaterais (D'Agelis, 2010).

A prescrição de adaptações de forma ou formulação específica para adultos ou para crianças de outro subgrupo etário traz riscos de manipulação, perda de estabilidade, incompatibilidades e interações. A existência de formas farmacêuticas apropriadas facilita a administração e o cumprimento dos tratamentos e evita perdas desnecessárias, reduzindo os custos em saúde (Costa, et al., 2009).

Embora muitos medicamentos preparados industrialmente sejam usados em pediatria, apenas uma percentagem reduzida apresenta indicações precisas para utilização neste grupo de doentes. Segundo o European Network for Drug Investigation in Children, em 2/3 da população pediátrica são administrados medicamentos que não apresentam indicações específicas para uso pediátrico. Também o Conselho da União Européia reconheceu que os medicamentos para crianças são muitas vezes prescritos fora do âmbito das utilizações aprovadas na respectiva autorização de introdução no mercado. Segundo a comissão Européia, entre 50% e 90% dos medicamentos habitualmente administrados em crianças não foram tes-

tados e nem autorizados para serem usados em pediatria. Também nos EUA em 1997 revelou que das 80 especialidades farmacêuticas mais freqüentemente administradas em recém-nascidos e em crianças, apenas cinco apresentavam nos respectivos rótulos a indicação de uso nessa população (Pinto, Barbosa, 2008).

Com muita freqüência, a prescrição e o uso desses medicamentos, nas faixas pediátricas, são baseadas em extrapolações de doses e/ou modificações de formulações para adultos, ignorando-se as diferenças entre crianças e adultos, e submetendo aquelas aos riscos de eficácia não comprovada e de efeitos adversos não avaliados (Jornal de pediatria). As crianças apresentam importantes diferenças e alterações na farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, conforme a idade (Barbosa, 2010). Esse aparente desinteresse da indústria farmacêutica pelo desenvolvimento de preparações líquidas adequadas às necessidades da terapêutica pediátrica decorre de um conjunto de fatores, entre eles, a realização de ensaios clínicos demonstrando a sua eficácia no tratamento de uma dada patologia numa dada população, o que em pediatria encontra-se particularmente dificultado. A baixa incidência e prevalência de determinadas patologias específicas da população pediátrica e o número reduzido, em termos relativos, de doentes pediátricos que utilizam certos medicamentos, o que faz com que a produção industrial não seja economicamente rentável. Há também as dificuldades técnicas, que, em certos casos, impedem a obtenção de medicamentos líquidos para administração oral com prazos de validade longo, compatíveis com a sua produção em escala industrial, distribuição e comercialização constituem razões que tornam menos interessante a realização de investimentos por parte da indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico (Pinto, Barbosa, 2008). Muitas substâncias ativas de utilidade terapêutica comprovada cujas especialidades farmacêuticas, por motivos diversos (por vezes exclusivamente de ordem econômica), são descontinuadas pela indústria ou não chegam a ser introduzidas no mercado (Barbosa, 2010).

Medicamentos não aprovados ou Não padronizados (off Label)

Fármacos não aprovados são fármacos que não foram autorizados (sem uma autorização de introdução no mercado – AIM) para uso em crianças como um todo, não aprovados para uso em crianças, contra-indicados para uso em crianças, manufaturados em hospital, modificados no hospital, ou sem dosagem específica para crianças; enquanto os fármacos não padronizados (off label) são licenciados, mas prescritos de forma diferente daquela orientada na bula, em relação à faixa etária, à dose, à freqüência, à apresentação, à via de administração ou à indicação para uso em criança (Carvalho, 2003). Existem inúmeras referências que demonstram a elevada prevalência da utilização de medicamentos “não aprovados” para crianças, tanto a nível de cuidados de saúde primários, como a nível hospitalar (Duarte, Fonseca, 2008).

A prescrição de medicamentos não licenciados ou de uso não padronizados em crianças é uma realidade condicional-

da por fatores como a falta de produtos licenciados para pacientes pediátricos, carência de apresentações farmacológicas de uso mais flexível e prevalência elevada de medicamentos comercializados sem informação sobre a dose para crianças (Carvalho, et al., 2003).

A carência de evidências seguras e de formulações padronizadas afeta, principalmente, crianças hospitalizadas, particularmente aquelas em unidades de tratamento intensivo, colocando em risco a eficácia e segurança dos tratamentos (Costa, et al., 2009).

O risco de desenvolvimento de reações adversas a medicamentos aumenta com a prescrição e uso de fármacos não aprovados e off label, estima-se que entre 23-60% desses fármacos sejam responsáveis por RAM em crianças (Santos, 2009).

Frequentemente, os medicamentos utilizados em emergências e unidades de terapia intensiva são de uso off label para doses, vias de administração, apresentação, idade e, por não existir um respaldo oficial, a propensão ao erro e às RAM são maiores (Santos, 2009).

Só recentemente o problema dos medicamentos não licenciados ou padronizados para crianças começou a receber a atenção das autoridades sanitárias. Nos EUA, medidas regulatórias da Food and Drug Administration vêm buscando motivar economicamente a indústria farmacêutica a suprir as carências de medicamentos necessários e adequados para uso em crianças. A European Medicines Agency (EMA) estabeleceu um conjunto de medidas envolvendo uma regulação específica para o registro de medicamentos de uso na infância e incentivos à pesquisa clínica e ao desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico. No Reino Unido também tem sido adotado pelas autoridades sanitárias, uma política específica envolvendo medidas regulatórias, estruturação de uma rede de pesquisa sobre medicamentos para crianças e desenvolvimento de um formulário terapêutico especializado. A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em 2007, a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, acompanhado das necessidades de pesquisa nessa área. O Brasil não tem uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, como também carece de uma política de estímulo à pesquisa clínica em pediatria (Costa, et al., 2009).

Doses pediátricas

O termo “órfãos terapêuticos” é utilizado para descrever as crianças, por não serem incluídas frequentemente em ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos fármacos. A falta de incentivo à pesquisa clínica envolvendo crianças, por motivos legais, éticos e econômicos, faz com que fármacos aprovados para uso em adultos sejam utilizados em crianças, através da extrapolação de doses, indicações e modificações de formas farmacêuticas (Santos, 2009).

Neonatos, crianças, infantes e adolescentes diferem em fisiologia, parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, quando comparados a adultos. As diferenças resultam principalmente das mudanças que acontecem com o crescimento e a maturação e exigem doses individualizadas. As evidências de mudanças mais significantes são observadas em relação à farmacocinética,

pois estágios importantes como a absorção e a metabolização de fármacos podem ser influenciados por variações de PH, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal, deficiência enzimática e imaturidade hepática (Santos, 2009). Por isso, diretrizes de dosagem específica e formas úteis de dosagem para pacientes pediátricos precisam ser desenvolvidas, a fim de aperfeiçoar a eficácia e o limite terapêutico e prevenir efeitos adversos sérios (Elias, Mariano, 2004).

Idealmente, as doses de uma substância ativa a administrar no tratamento de uma determinada patologia devem ser estabelecidas com base em ensaios clínicos, contudo, por várias razões, a realização destes ensaios está particularmente dificultada em pediatria (Pinto, Barbosa, 2008).

Em regra, quando não existem dados provenientes de ensaios clínicos, a dose a administrar é calculada com base em equações matemáticas, que têm em conta a idade e o peso corporal da criança e ainda a dose usada no adulto (Susana Pinto). Existem descritas na literatura várias fórmulas para o cálculo da dose infantil; entretanto não há um consenso sobre qual delas pode ser usada com segurança (Elias, Mariano, 2004).

Regra de young:

Dose a administrar = [idade (anos) / idade (em anos) + 12] x dose de adulto.

Regra de Clark:

Dose a administrar = [peso corporal (kg) / 70] x dose de adulto

Dose a administrar = [superfície corporal (m²) / superfície corporal do adulto (1,8 m²) x dose de adulto.

Segundo Johnson, o cálculo das doses baseado no peso corporal constitui a opção mais correta para recém-nascidos e para crianças pequenas, enquanto o que tem por base a superfície corporal é mais adequado para crianças com mais idade (Susana Pinto). Outros autores concordam que as doses na farmacoterapia pediátrica, bem como a posologia, não devem ser determinadas com uma simples proporção de peso corporal das crianças relativamente aos adultos, visto que os processos fitopatológicos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação sofrem modificações notórias durante a maturação biológica (Pinto, Barbosa, 2008).

Muitos fatores contribuem para que as crianças sejam mais afetadas pelos efeitos dos medicamentos do que os adultos, entre eles estão o cálculo das doses baseado no peso corporal, a necessidade de diluições das medicações, a imaturidade hepática e renal e a auto-administração, nos casos acidentais (Santos, 2009).

Formulações Extemporâneas

A não disponibilização pela indústria farmacêutica de medicamentos para uso pediátrico contendo substâncias ativas correntemente usadas na terapêutica pediátrica implica na sua preparação em farmácias comunitárias, farmácias hospitalares ou sob a forma de medicamentos manipulados (Pinto, Barbosa, 2008).

Muitas especialidades farmacêuticas só estão disponíveis

em formas farmacêuticas sólidas formuladas para adultos e que ao serem modificadas para crianças apresentam problemas relacionados às características dos excipientes, palatabilidade ou estabilidade da forma modificada. O uso de comprimidos ou cápsulas para preparação de formulações líquidas para crianças é um risco na ausência de informações sobre biodisponibilidade e estabilidade físico-química e microbiológica. (Santos, 2009).

Muitos pacientes são orientados à pulverização de comprimidos ou abertura de cápsulas, que em certos casos, pode comprometer a estabilidade da substância ativa, devido ao grande aumento da superfície de exposição. Em casos de comprimidos não sulcados, em que os pacientes são orientados a dividi-los, pode gerar sub-dose ou sobre-dose. Há também casos de comprimidos revestidos, cuja função do revestimento é proteger a substância ativa da degradação do suco gástrico, portanto, a sua pulverização não constitui uma opção tecnicamente correta (Pinto, Barbosa, 2008). Grande parte dos medicamentos que são comercializados em formulações líquidas só existe em concentrações inadequadas para medição rigorosa de pequenos volumes correspondentes à dose prescrita, o que obriga a diluição dessas preparações, podendo originar erros de medicação. Essa falta de formulações em concentrações adequadas faz com que haja a necessidade de fracionamento de doses. Nos Estados Unidos, estima-se que os erros de medicação sejam responsáveis por de 7000 óbitos por ano, entre adultos e crianças, e são mais evidentes nas unidades de terapia intensiva (Santos, 2009). A reformulação de uma forma de dosagem em uma preparação extemporânea não estéril, oral ou tópica, fora das especificações de sua aprovação, é caracterizada como um produto off label. Riscos associados com formulações off label incluem erros na inacurácia dos cálculos, seleção incorreta dos excipientes, instabilidade química dos excipientes, reações químicas do produto acabado, além do desencadeamento de possíveis RAM (Santos, 2009).

Importância da Farmácia Magistral

As preparações magistrais são estratégias que têm sido empregadas para lidar com essas limitações, permitindo ao médico a utilização de formulações que não são produzidas industrialmente.

A farmácia magistral é o único estabelecimento autorizado por lei para o preparo e a venda de medicamento manipulado e está regulamentada pela ANVISA (D'Angelis, Ana Carolina, 2010). A formação técnico-científica dos farmacêuticos confere-lhes competências únicas para preparar e disponibilizar aos pacientes os medicamentos mais adequados ao seu perfil fisiopatológico e proporcionar aos médicos estratégias terapêuticas que, de outro modo, não seriam viáveis (Barbosa, 2010).

Outros casos em que a manipulação de medicamentos é essencial é na preparação de medicamentos para pacientes com intolerância à lactose, promovendo a substituição do hidrato de carbono, largamente utilizado como excipiente em especialidades farmacêuticas, por substâncias como celulose microcristalina ou carbonato de cálcio. Também em casos de recorrer à manipulação de líquidos e atender as preferências individuais (cor e sabor) promovendo a a-

desão terapêutica. Essa possibilidade de personalizar a terapêutica de pacientes específicos constitui uma razão primordial para a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados (Barbosa, 2010).

Os medicamentos manipulados assumiram grande importância, pelo fato de poderem ser produzidos em dosagens específicas, na forma farmacêutica adequada e na quantidade suficiente para o tempo de tratamento definido pelo médico, inclusive, realizando as associações possíveis em uma única apresentação, podem, portanto, ser adequados às necessidades de um determinado paciente (Pinheiro, 2008).

Controle de Qualidade

Tanto os medicamentos industrializados como os manipulados necessitam ser analisados por um processo de controle de qualidade. Trata-se de um conjunto de operações que tem por objetivo verificar a conformidade das preparações, visando assegurar as características do produto, de modo que cada uma de suas unidades esteja de acordo com as especificações vigentes na legislação (Pons Júnior, et al., 2005)

As farmácias magistrais seguem o regulamento técnico que institui as Boas Práticas de Manipulação (BPM) em Farmácias instituídas pela RDC 33/00, revogada pela RDC 067/07. BPF são normas que asseguram os parâmetros básicos de qualidade e visam, entre outros, à diminuição de riscos inerentes ao produto, através da utilização de processos que estejam validados para a produção e assim garantam a obtenção de um produto que atenda aos padrões de qualidade, segurança e eficácia, exigidos para o fim a que se destina (Silva, et al, 2008).

Embora a RDC 33/00 mencione o controle de qualidade do processo, não referencia qualquer metodologia para verificação de cápsulas manipuladas, sendo importante para o farmacêutico analisar o processo de manipulação cuja operação se encontra sob sua responsabilidade. A RDC 067/07 por sua vez menciona o controle de processo ao determinar que as farmácias verifiquem o peso médio e o coeficiente de variação de todas as formulações sólidas orais, entretanto, não menciona qualquer limite de aceitação deste parâmetro nem impõe a obrigatoriedade de avaliação do controle de qualidade do processo (Silva, et al, 2008).

A legislação vigente responsabiliza a farmácia pela qualidade das preparações magistrais que manipula, conserva, dispensa e transporta e considera indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo de obtenção das preparações magistrais de modo a garantir ao paciente um produto de qualidade (Pinheiro, 2008).

Uma das formas de avaliar a intercambialidade entre um medicamento manipulado com sua referência é a realização de estudos de dissolução, aliados a outros testes comparativos descritos nas farmacopéias para a forma farmacêutica em questão, além dos testes descritos na monografia de cada fármaco (Sshowltsch, et al., 2007)

A padronização dos processos facilita o controle dos processos, a qualificação e desenvolvimento da equipe e aplicação de tecnologias, que gera um padrão de qualidade reconhecido, reduzindo as incertezas e possibilita uma melhor utilização dos seus recursos. Portanto, é possível con-

cluír que a padronização significa aplicação de padrões em um laboratório de controle de qualidade em busca constante de eficiência e eficácia dos processos de análise dos fármacos.

Furosemida e Cloridrato de propranolol

A furosemida e o Cloridrato de propranolol, fármacos analisados neste estudo, são especialidades farmacêuticas da classe dos diuréticos e dos betabloqueadores, respectivamente. Os diuréticos são agentes muito eficazes no controle de sintomas da insuficiência cardíaca congestiva e são rotineiramente empregados, principalmente, quando há edemas. São classificados em três grupos, tiazídicos, diuréticos de alça e poupadores de K⁺. Os diuréticos que atuam na alça de Henle, o qual o principal representante é a furosemida, são os mais potentes, funcionam de forma dose-dependente e são mais utilizados em formas mais intensas de insuficiência cardíaca congestiva. Seu mecanismo de ação se deve basicamente à inibição do transportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻ na porção espessa do ramo ascendente da alça de Henle. A furosemida é usada habitualmente por via oral, numa dosagem de 40 a 80mg em 1 ou 2 tomadas ao dia. Pode ser usada por via IV, preferível em situações agudas ou em estados edematosos mais pronunciados ou resistentes. Na vigência de insuficiência renal a sua dosagem pode ser muito aumentada, para até 1 a 2g em infusão lenta. Estudos têm demonstrado que 50 a 60% dos pacientes com hipertensão leve respondem a diuréticos isoladamente, com tempo médio de resposta ocorrendo entre 2 a 4 semanas. Essas drogas, em baixas doses, são muito eficazes em diminuir a pressão sanguínea com boa tolerabilidade e poucos efeitos adversos, reduzindo a mortalidades por AVC (Silva, Penildon, 2002). Os antagonistas dos receptores adrenérgicos inibem a interação da noradrenalina, adrenalina e outras drogas simpaticomiméticas com os receptores adrenérgicos. O propranolol é um antagonista β -adrenérgico não seletivo, interagindo com os receptores β_1 e β_2 com igual afinidade (Goodman, 1991). É usado na redução da pressão arterial, controle das crises de angina de peito, tratamento das alterações do ritmo cardíaco, controle do tremor essencial, controle da ansiedade e taquicardia por ansiedade, controle de feocromocitoma, prevenção das crises de enxaqueca, tratamento complementar para a redução dos sintomas cardíacos de hipertireoidismo (Bula Inderal, 2010).

O propranolol é altamente lipofílico e sofre absorção quase completa após a administração oral e as concentrações plasmáticas de pico ocorre entre 1 e 2 horas após a administração em pacientes em jejum. Entretanto, grande parte da droga é metabolizada pelo fígado durante sua primeira passagem pela circulação porta removendo até 90% de uma dose oral, com uma meia-vida de eliminação de 3 a 6 horas; em média apenas cerca de 25% da droga atinge a circulação sistêmica. O propranolol é ampla e rapidamente distribuído pelo corpo, sendo que os níveis mais altos ocorrem nos pulmões, fígado, rins, cérebro e coração. Cerca de 90% da droga na circulação estão ligados a proteínas plasmáticas. O propranolol é extensamente metabolizado, e a maior parte dos metabólitos aparece na urina (Goodman, 1991).

O Cloridrato de propranolol é apresentado em comprimidos que contem 10, 40 e 80 mg da droga para administração oral, bem como na concentração de 1mg/ml para uso intravenoso. Existem também cápsulas de liberação prolongada que contém 80, 120 ou 160 mg (Goodman, 1991).

Não existe uma apresentação específica para o uso desse medicamento em crianças, sendo a dose determinada individualmente e o que segue é apenas um guia (Bula Inderal, 2010). Arritmias, feocromocitoma e tireotoxicose 0,25 a 0,50 mg/kg, três ou quatro vezes ao dia, como for necessário.

Enxaqueca: Abaixo de 12 anos: 20mg, duas ou três vezes ao dia. Acima de 12 anos: a mesma dose de adultos: as formas farmacêuticas existentes no mercado da furosemida são comprimidos de 40mg, não existindo portanto, apresentações líquidas ou em doses pediátricas. No Brasil, não existem medicamentos anti-hipertensivos pediátricos produzidos pela indústria farmacêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

MATERIAIS

Foram analisadas cápsulas de furosemida 5mg, dosagem pediátrica, confeccionadas a partir do comprimido Lasix® do laboratório Sanofi-aventis, lote 001934 e validade 04/2013 e cápsulas de cloridrato de propranolol 5mg, dosagem pediátrica, confeccionadas a partir do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório LFM (da marinha), lote 0905002 e validade 05/2012.

Como substâncias químicas de referência para o padrão, foram utilizadas furosemida da Pharma Nostra, lote 08020552A03, de validade 12/2012, teor 100,11% e cloridrato de propranolol da Deg, lote 090303#02, de validade 03/2012 e teor de 99,08%.

Para a manipulação das cápsulas, foram utilizadas cápsulas número 4, fornecedor Deg, lote 70491661 e validade 02/2014, amido de milho como excipiente da Famos, lote 40351930, validade 04/2012.

Para o teste de doseamento da furosemida de referência, utilizou o pó da Deg, lote 9042H2RI#4 e validade 07/2014.

Para os testes de peso médio e uniformidade de conteúdo, foi utilizada balança Mettler Toledo AL204, espectrofotômetro Biospectro SP-220, aparelho de ultrassom Thornton T14. Como reagentes foram utilizadas, nos testes da furosemida solução de NaOH 0,1M, onde o NaOH P.A é de procedência da Vetec, lote 0605427 e validade 11/2010 e metanol procedência Vetec.

As vidrarias utilizadas foram: para análise da furosemida, 10 balões de 25 ml, 10 balões de 50 ml, 10 funis, papel de filtro, 10 vidros âmbar de 60 ml, pipeta de plástico, pipetas volumétricas de 1 ml e 8ml, balão volumétrico de 11, béquers, barquinha de vidro, pêra automática. Para análise do cloridrato de propranolol, 10 balões volumétricos de 50 ml, 10 balões volumétricos de 100 ml, pipetas volumétricas de 20 ml e 5 ml, pipeta de plástico, pêra automática, 10 vidros âmbar de 60ml, béquers, barquinha de vidro.

MÉTODOS

Processo de encapsulamento

As cápsulas são preenchidas com encapsuladoras manuais. Foram feitas cápsulas a partir de comprimidos prontos, pesou-se 20 comprimidos, calculou o peso médio, foram triturados, tamisados e homogeneizados, a fim de encontrar o volume aparente da massa do comprimido. Com isso, foi escolhido o tamanho das cápsulas e a quantidade de pó a utilizar. Em seguida, foi feita a mistura dos pós em diluição geométrica para garantir homogeneização. Com o preparo do pó, inicia-se o processo de encapsulamento (com a encapsuladora previamente montada), onde o pó é espalhado com espátula sobre as cápsulas até seu completo desaparecimento. Bate-se a encapsuladora para que o pó entre por completo na cápsula, ficando bem compactado para evitar perdas durante o fechamento das mesmas. Após fechamento, as cápsulas são retiradas da encapsuladora e limpas em papel toalha e acondicionadas em embalagens.

Peso médio e Desvio Padrão Relativo (DPR)

A determinação do peso médio foi realizada segundo critérios estabelecidos pela farmacopéia brasileira, 4ª ed. Foram pesadas 20 cápsulas individualmente e pesou-se a cápsula vazia. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio das cápsulas e os desvios individuais em relação ao peso médio.

O peso médio estabelece um indicador para a qualidade do processo de encapsulação do medicamento e verifica a eficiência do manipulador.

O limite de variação do peso médio é de $\pm 10\%$ para cápsulas duras até 300mg e $\pm 7,5\%$ para cápsulas duras acima de 300mg.

Após a realização do peso médio é importante aplicar os conceitos de desvio padrão, pois somente o peso médio pode proporcionar um resultado final errôneo. O objetivo é encontrar uma quantidade que indique a variação em torno da média de um conjunto de medidas (Fernandes, Alexandre).

Fórmula do desvio padrão:

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Em que: s = desvio padrão da amostra; \bar{X} = média dos valores obtidos nas unidades testadas; N = número de unidades testadas; x_1 ; x_2 ; x_3 x_n = valores individuais x_i das unidades testadas; $n - 1$ = número de cápsulas testadas menos um. Exemplo: 20 cápsulas testadas: $n-1=19$.

Os testes realizados até o momento indicam que, uma variação de peso com DPR superior a 4%, pode resultar em lotes que, se fossem submetidos ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, poderiam não passar o teste. (PINHEIRO, G.M.)

Uniformidade de conteúdo

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próximo a quantidade declarada.

O teste de uniformidade de doses permite avaliar a

quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplicam as formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira, utilizou-se 10 cápsulas de cada formulação (furosemida 5mg e cloridrato de propranolol 5mg). As cápsulas foram pesadas, os pós foram retirados do invólucro e colocados em seus respectivos balões volumétricos para análise e imediatamente pesaram-se as cápsulas vazias. Anotaram-se os dados em tabela.

Procedimentos da análise da furosemida:

Preparo da solução de NaOH 0,1M: pesou-se 8g de NaOH para 2L de água destilada em balão volumétrico de 2L.

Preparo da solução padrão: pesou-se 40mg de furosemida, colocou-se em balão volumétrico de 50 ml, adicionando metade do volume da solução de NaOH 0,1M e submeteu-se ao ultrassom por 1 minuto. Completou-se o volume com solução de NaOH 0,1M, homogeneizando e filtrando em papel de filtro adequado, desprezando os primeiros mililitros. Do filtrado, transferiu-se alíquota de 1 ml para balão volumétrico de 100ml completando volume com solução de NaOH 0,1M e homogeneizando.

Preparo das amostras: Pesou-se 10 cápsulas de furosemida 5 mg, anotou-se o peso das cápsulas cheias e depois vazias. O conteúdo das cápsulas foi liberado nos balões volumétricos de 50 ml, numerados de 1 a 10 com auxílio de um funil de vidro. Foi adicionado solução de NaOH 0,1M até a metade do volume do balão, sendo levado ao ultrassom por 1 minuto e após, avolumou-se os balões e os homogeneizou. A solução foi filtrada em frascos âmbar (enumerados de 1 a 10). Transferiu-se 8ml do filtrado para outro balão volumétrico de 100 ml, avolumando com sol. de NaOH 0,1M e homogeneizando. Com as amostras preparadas, zerou-se o espectrofotômetro com sol. de NaOH 0,1M "branco" e foram realizadas as leituras das absorvâncias do padrão e das amostras no comprimento de onda de 290nm. Calculou-se o teor individual de furosemida nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

Procedimentos para análise do Cl. Propranolol

Preparo da solução padrão: pesou-se 40mg de cloridrato de propranolol, colocando num balão volumétrico de 100 ml e adicionando metade do volume do balão de metanol. Levou-se ao ultrassom por 1 minuto. Completou-se o volume com metanol, homogeneizando. Filtrou-se a solução e desse filtrado transferiu-se 5ml com auxílio de pipeta volumétrica de 5ml para balão volumétrico de 100ml, completando o volume do balão e homogeneizando.

Preparo das amostras: pesou-se 10 cápsulas de cl. de propranolol 5mg, anotou o peso da cápsula cheia e depois vazia e esvaziou-as nos respectivos balões volumétricos de 50 ml (numerados de 1 a 10) com auxílio de um funil de vidro. Foi adicionado metanol até a metade do volume do balão, sendo levado ao ultrassom por 1 minuto e após, avolumou-se os balões e os homogeneizou.

Transferiu-se 20 ml do filtrado para outro balão volumé-

trico de 50 ml, avolumando com metanol e homogeneizando.

Com as amostras preparadas, zerou-se o espectofotômetro com metanol e foram realizadas as leituras das absorvâncias do padrão e das amostras no comprimento de onda de 290nm. Calculou-se o teor individual de cl.de propranolol nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

RESULTADOS

Peso Médio e DPR

Tabela 1. Cápsulas de cloridrato de propranolol 5mg elaboradas a partir do comprimido de 40mg da LFM.

Cápsula	Peso						
1	0,1598						
2	0,1647	Peso médio	Desvio padrão	DPR			
3	0,1617	0,1626	0,0031	1,8929			
4	0,1580						
5	0,1625						
6	0,1588	10% peso médio	Límite Max	0,1773	Valor Max.	0,1673	De acordo
7	0,1650	0,0161	Límite mín.	0,1451	Valor mín.	0,1540	De acordo
8	0,1624						
9	0,1580						
10	0,1580						
11	0,1568						
12	0,1636						
13	0,1615						
14	0,1673						
15	0,1642						
16	0,1655						
17	0,1560						
18	0,1672						
19	0,1590						
20	0,1540						

% teórico	90% a 110%
% prático	96,51% a 103,69%

Resultado: Em conformidade com relação ao peso médio (Farm. Bras. 4ªed).

Tabela 2. Cápsulas de furosemida 5mg elaboradas a partir do comprimido de lasix 40mg.

Cápsula	Peso						
1	0,1653						
2	0,1628	Peso médio	Desvio padrão	DPR			
3	0,1567	0,1625	0,0048	2,9652			
4	0,1652						
5	0,1710						
6	0,1598	10% peso médio	Límite Max	0,1788	Valor Max.	0,1710	De acordo
7	0,1653	0,0161	Límite mín.	0,1463	Valor mín.	0,1518	De acordo
8	0,1709						
9	0,1584						
10	0,1620						
11	0,1627						
12	0,1569						
13	0,1518						
14	0,1663						
15	0,1572						
16	0,1668						
17	0,1615						
18	0,1618						
19	0,1628						
20	0,1655						

% teórico	90% a 110%
% prático	93,97% a 105,86%

Resultado: Em conformidade com relação ao peso médio (Farm. Bras. 4ªed).

DISCUSSÃO

As amostras avaliadas atenderam às especificações da Farm.Bras.IV para determinação de peso, uma vez que apresentaram desvios individuais dentro da faixa de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio. Esses resultados indicam que a

ras das absorvâncias do padrão e das amostras no comprimento de onda de 290nm. Calculou-se o teor individual de cl.de propranolol nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

Tabela 3. Cápsulas de furosemida 5mg elaboradas com furosemida pó.

Cápsula	Peso						
1	0,1599						
2	0,1631	Peso médio	Desvio padrão	DPR			
3	0,1654	0,1626	0,0031	1,8929			
4	0,1640						
5	0,1637						
6	0,1646	10% peso médio	Límite Max	0,1789	Valor Max.	0,1675	De acordo
7	0,1640	0,0163	Límite mín.	0,1464	Valor mín.	0,1559	De acordo
8	0,1624						
9	0,1661						
10	0,1647						
11	0,1675						
12	0,1574						
13	0,1628						
14	0,1626						
15	0,1598						
16	0,1645						
17	0,1652						
18	0,1610						
19	0,1559						
20	0,1579						

% teórico	90% a 110%
% prático	96,51% a 103,69%

Resultado: Em conformidade com relação ao peso médio (Farm. Bras.4ª).

Tabela 4. Cápsulas de furosemida 5mg elaboradas com comprimidos de Lasix 40mg

Cápsula	Peso						
1	0,1622						
2	0,1612	Peso médio	Desvio padrão	DPR			
3	0,1637	0,1622	0,0021	1,2892			
4	0,1607						
5	0,1623						
6	0,1638	10% peso médio	Límite Max	0,1744	Valor Max.	0,1658	De acordo
7	0,1653	0,0163	Límite mín.	0,1500	Valor mín.	0,1576	De acordo
8	0,1576						
9	0,1630						
10	0,1631						
11	0,1611						
12	0,1606						
13	0,1582						
14	0,1641						
15	0,1612						
16	0,1624						
17	0,1637						
18	0,1608						
19	0,1633						
20	0,1658						

% teórico	90% a 110%
% prático	97,71% a 102,79%

Resultado: Em conformidade com relação ao peso médio (Farm. Bras. 4ªed.).

a distribuição da formulação ocorreu de forma homogênea.

Os resultados do teste de uniformidade de conteúdo apresentaram uniformidade em todas as unidades testadas, porém, a quantidade de princípio ativo declarada foi insuficiente em todas as cápsulas de furosemida, onde os

Uniformidade de conteúdo

Tabela 5. Cápsulas de cl. de propranolol 5mg elaboradas a partir do comprimido de 40mg da LFM

Cap.	Cap. cheias	Cap. vazias	Conteúdo	Mg ativo/unid.	%ativo ao declarado
1	0,1663	0,0376	0,1287	5,206003	104,1201
2	0,1669	0,0389	0,1280	5,144899	102,8980
3	0,1682	0,0388	0,1294	5,108237	102,1647
4	0,1670	0,0376	0,1294	5,260996	105,2199
5	0,1685	0,0376	0,1309	5,193782	103,8756
6	0,1640	0,0379	0,1261	5,096017	101,9203
7	0,1686	0,0382	0,1304	5,260996	105,2199
8	0,1655	0,0380	0,1275	5,181561	103,6312
9	0,1609	0,0385	0,1224	4,894376	97,8875
10	0,1652	0,0381	0,1271	5,138789	102,7758

Massa padrão	40,9 mg
Teor padrão	99,08%
Fd padrão	0,001
Conc. Padrão	0,040524 mg/ml
Fd amostras	0,008
Dose	5mg

Média	102,9713
Max.	105,2199
Min.	97,8875
Dp	2,1168
DPR%	2,0558

Tabela 6. Cápsulas de furosemida 5mg elaboradas a partir do comprimido de lasix 40mg

Cap.	Cap. cheias	Cap. vazias	Conteúdo	Mg ativo/unid.	%ativo ao declarado
1	0,1593	0,0386	0,1207	4,369043	87,3809
2	0,1589	0,0368	0,1221	4,260495	85,2099
3	0,1639	0,0382	0,1257	4,993192	99,8638
4	0,1579	0,0386	0,1193	4,269541	85,3908
5	0,1639	0,0390	0,1249	4,224313	84,4863
6	0,1620	0,0389	0,1231	4,215267	84,3053
7	0,1641	0,0391	0,1250	4,477591	89,5518
8	0,1620	0,0375	0,1245	4,233358	84,6672
9	0,1597	0,0387	0,1210	4,206221	84,1244
10	0,1608	0,0378	0,1230	4,314769	86,2954

Massa padrão	40,3 mg
Teor padrão	99,3%
Fd padrão	0,0002
Conc. Padrão	0,008004 mg/ml
Fd amostras	0,0016
Dose	5mg

Média	87,1276
Max.	99,8638
Min.	84,1244
Dp	4,7790
DPR%	5,4851

Tabela 7. Cápsulas de furosemida 5mg elaboradas com furosemida pó.

Cap.	Cap. cheias	Cap. vazias	Conteúdo	Mg ativo/unid.	%ativo ao declarado
1	0,1593	0,0386	0,1207	4,369043	87,3809
2	0,1589	0,0368	0,1221	4,260495	85,2099
3	0,1639	0,0382	0,1257	4,993192	99,8638
4	0,1579	0,0386	0,1193	4,269541	85,3908
5	0,1639	0,0390	0,1249	4,224313	84,4863
6	0,1620	0,0389	0,1231	4,215267	84,3053
7	0,1641	0,0391	0,1250	4,477591	89,5518
8	0,1620	0,0375	0,1245	4,233358	84,6672
9	0,1597	0,0387	0,1210	4,206221	84,1244
10	0,1608	0,0378	0,1230	4,314769	86,2954

Massa padrão	40,3 mg
Teor padrão	99,3%
Fd padrão	0,0002
Conc. Padrão	0,008004 mg/ml
Fd amostras	0,0016
Dose	5mg

Média	87,1276
Max.	99,8638
Min.	84,1244
Dp	4,7790
DPR%	5,4851

Tabela 8. Cápsulas de furosemida 5mg elaboradas com comprimidos de Lasix 40mg

Comp.	Peso	Mg ativo/unid.	%ativo ao declarado
1	0,1622	40,46654	101,1664
2	0,1612	40,68647	101,7162
3	0,1637	40,9064	102,2660
4	0,1607	39,58684	98,9671
5	0,1623	40,31993	100,7998
6	0,1638	41,27294	103,1824
7	0,1653	40,97971	102,4493
8	0,1576	39,14698	97,8675
9	0,1630	40,61316	101,5329
10	0,1631	40,97971	102,4493

Massa padrão	40,1 mg
Teor padrão	100%
Fd padrão	0,0002
Conc. Padrão	0,00802 mg/ml
Fd amostras	0,0002
Dose	40mg

Média	101,2397
Max.	103,1824
Min.	97,8675
Dp	1,6601
DPR%	1,6397

resultados não se apresentaram dentro da faixa de 85% a 115%, com exceção da análise do Lasix®.

Devido aos resultados da análise de furosemida apresentarem-se insatisfatórios, foi feito teste de uniformidade de dose nos comprimidos de Lasix® e doseamento da furosemida pó. Verificou-se que os comprimidos de Lasix estavam de acordo com as normas exigidas e que o pó da furosemida também.

Levando-se em consideração que o procedimento de encapsulação foi o mesmo, tanto para as cápsulas de cloridrato de propranolol e de furosemida, fica difícil sugerir que a pesagem, a mistura dos pós e o processo de encapsulação não foram eficientes em relação a distribuição uniforme das matérias-primas, já que as cápsulas de propranolol passaram no teste.

A literatura destaca vários trabalhos relacionados com a estabilidade da furosemida em preparações farmacêuticas. Além da exposição da radiação ultravioleta, fatores como, pH, solventes e adjuvantes farmacotécnicos podem afetar a estabilidade do fármaco. Outros estudos revelaram que a estabilidade da furosemida pode estar relacionada com a natureza polimórfica dos cristais do fármaco (Dias et al., 2004), o que poderia apresentar uma relação direta com a espectrofotometria, já que é um método que utiliza a quantidade e estrutura das moléculas da substância a ser analisada. Outros problemas envolvendo a utilização da espectrofotometria na determinação da furosemida em medicamentos estão relacionados à necessidade de extração ou presença de interferentes, o que inviabiliza, muitas vezes, a utilização destes métodos como rotina em laboratórios de controle de qualidade (Dias et al., 2004).

A figura 2 apresenta, simplificada, a degradação da furosemida.

Em condições ácidas a furosemida (I) sofre hidrólise, havendo ruptura do grupo furfuril para formar seu principal produto de decomposição, o ácido 4-cloro-5-amino-sulfamoi-antranílico ou saluamina (II) e álcool furfurílico (III), que decompõe-se, subsequentemente, em

ácido levulínico (IV) (Dias et al., 2004).

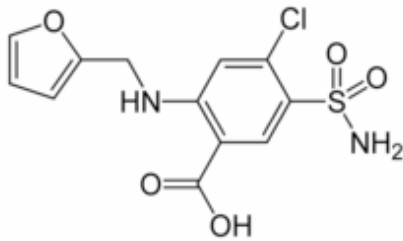


Figura 1. Estrutura da furosemida

Rowbotham et al (1976) avaliaram a solubilidade e a estabilidade da furosemida em soluções aquosas neutras e tamponadas submetidas à irradiação ultravioleta. Os autores concluíram que além da hidrólise em meio ácido, a presença de agentes oxidantes favorece a decomposição do grupo sulfamoyl (-SO₂NH₂), formando-se o ácido 4-cloro-5-sulfoantranílico (V) (Dias et al., 2004).

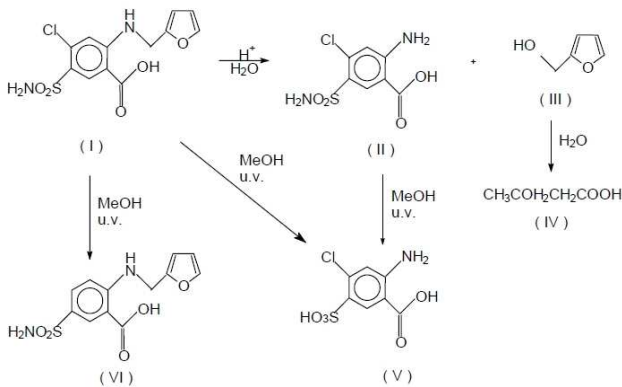


Figura 2. Degradação da furosemida

Os efeitos da temperatura, tempo, influência do pH e presença de agentes estabilizantes em preparações contendo furosemida foram avaliados por Ghanekar et al (1978). Os autores concluíram que a furosemida possui estabilidade limitada em presença de sorbitol, álcool e conservantes como o metilparabeno e propilparabeno (Dias et al., 2004).

Cruz et al (1979) avaliaram a cinética da reação de hidrólise da furosemida em relação à variação do pH do meio e temperatura. Os autores concluíram que a hidrólise obedece a cinética de 1ª ordem e que em meio alcalino o processo hidrolítico é irrelevante (Dias et al., 2004).

Moore e Tamat (1980) estudaram os efeitos da irradiação ultravioleta em soluções aquosas e metanólicas contendo furosemida e outros fármacos halogenados. Os autores concluíram que em presença de metanol o fármaco sofre fotorredução com formação do ácido N-furfuril-5-sulfomoi-antranílico (VI) e o ácido 4-cloro-5-sulfoantranílico (V) (Dias et al., 2004). Rapaka et al (1982) preconizaram metodologia baseada na cromatografia líquida de alta eficiência para determinar

quantitativamente a saluamina em preparações farmacêuticas contendo furosemida (Dias et al., 2004).

Neil et al (1984) utilizaram a cromatografia líquida de alta eficiência para separar e dosear a furosemida em presença da saluamina em soluções injetáveis expostas à luz. O método demonstrou ser eficiente na determinação do fármaco em presença de produtos de decomposição (Dias et al., 2004).

De acordo com a literatura, a furosemida sofre degradação em presença de luz, o que poderia sugerir um processo de encapsulamento com muitas etapas onde a exposição excessiva do fármaco estaria levando a sua fotodecomposição e conseqüente alteração no teste de uniformidade de conteúdo, portanto, o problema estaria relacionado ao fármaco em questão e não ao método.

CONCLUSÃO

Os resultados dos ensaios de controle de qualidade demonstraram que as cápsulas manipuladas de propranolol e furosemida analisadas foram aprovadas nos ensaios de peso médio, porém, nos ensaios de uniformidade de conteúdo, as cápsulas de propranolol foram aprovadas e as de furosemida foram reprovadas, indicando que o método utilizado deve ser cuidadosamente avaliado de acordo com as características de cada fármaco.

No caso da furosemida, faz-se necessário uma maior investigação, principalmente do seu produto de degradação, utilizando uma metodologia mais específica, como a do CLAE, pois é um fármaco de estrutura polimórfica que se decompõe em exposição à luz.

O método utilizado para confeccionar cápsulas de dosagem infantil, ou seja, doses menores, utilizando comprimidos existentes no mercado como matéria-prima deve ser utilizado analisando as características de cada fármaco. Vimos que a metodologia foi eficaz com o cloridrato de propranolol e demonstrou erro com a furosemida, devido ao seu comportamento instável. Fica a certeza da importância do conhecimento da substância ativa, e da elaboração do teste de uniformidade de conteúdo nas farmácias de manipulação, para que o produto manipulado ofereça dose terapêutica correta.

AGRADECIMENTO

Agradecemos a Farmácia Universitária da Faculdade de Farmácia da UFRJ pelo apoio ao desenvolvimento desse trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Zevedo, R.C.P. et al. Desenvolvimento e Validação do Ensaio de Dissolução para Captopril em Cápsulas Magistrais por CLAE. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v 44(2), p. 261-269, 2008.

Barbosa, CM. Manipulação Clínica/Dispensação Clínica de Medicamentos Manipulados. Ver. Racine, 2010.

Carvalho PA, Carvalho CG, Alievi PT et al. 2003. Identificação de Medicamentos "Não Apropriados para crianças" em Prescrições de Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica. Jornal de Pediatria 5(79): 397-402.

Costa PQ, Lima JES, et al. Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil. *Jornal de Pediatria* 2009; 3(85).

Costa, PQ, et. al. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Brasilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 1(45).

Dias, I.L.T. et al. Metodologias Analíticas para a Determinação da Furosemida. *Lecta.v.22, n.1, p.19-26, 2004.*

Duarte D, Fonseca H. Melhores Medicamentos em Pediatria. *Acta Pediatr Port* 2008; 39(1): 17-22.

Elias GP, Mariano RC. Estudo comparativo de fórmulas disponíveis para o cálculo de doses medicamentosas infantis. *Rev libero-am Odontopediatr Odontol Bebê* 2004; 7(38):347-53.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ª edição. São Paulo: Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ª edição. São Paulo: Atheneu, 2001.

Fernandes, A. A Importância da Análise do Peso Médio, Desvio Padrão e Coeficiente de Variação na Manipulação de Medicamentos para a Farmácia com Manipulação. *Revista Racine. v. 91, 2006.*

Korolkovas, A. Análise Farmacêutica. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

Maria, K. E.; Santinho, A. J. P. Nifedipina manipulada ou Especialidade farmacêutica? Estudo In Vitro. *Revista Eletrônica de Farmácia. v.v(2), p.31-36, 2008.*

Marinho, F.D.M. et al. Avaliação da Qualidade de Pantoprazol cápsulas Manipuladas Gastro-resistentes. *Latin American Journal of Pharmacy. V 28(6), p.899-906, 2009.*

Pinheiro, GM. Determinação e Avaliação de Indicadores de Qualidade em Farmácia Magistral - Preparação de Cápsulas gelatinosas Duras; 2008.

Pinheiro GM, Benavide VG, Volpato NM, et. al. Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia. *Rev. Bras. Farm., 89(1):28-31, 2008.*

Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos manipulados em pediatria. *Arquivos de Medicina, 2008; 22(2/3):75-84.*

Pons Júnior F, Escarrone ALV, Bittencourt CF, et al. Perfis de dissolução Comparativos entre cápsulas manipuladas de cloridrato de propranolol e o medicamento de referência. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria; 2005, v. 6, n. 1.*

Santos L. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados ou de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário 2009.

Scheshowitsch K, Pereira A, Cuz A, et. al. Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissolução de Cápsulas Manipuladas

de Piroxicam. *Latin American Journal of Pharmacy* 2007; 26 (5): 645-51.

Silva RF, Nascimento Filho AP, Santos CR. Avaliação retrospectiva do processo de produção de cápsulas em farmácias de manipulação através do controle estatístico de processo. *IV Congresso Nacional de Excelência em Gestão.2008.*

Toginho Filho, D.O. Lei de Lambert-Beer-Coeficiente de absorção. *Catálogo de Experimentos do Laboratório Integrado de Física Geral, 2009.*

D'Angelis, A.C. (2010) "Medicamento magistral é melhor solução para tratamento personalizado de crianças"

Disponível em: <<http://www.oriobranco.net/saude/6023-medicamento-magistral-e-melhor-solucao-para-tratamento-personalizado-de-criancas-.html>>. Acesso em: nov.2011.

Brasil, Ministério da Saúde. ANVISA.Como a ANVISA vê o uso off label de medicamento, 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em: nov.2011.