



# **CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS**

*Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 3.607, de 17/10/05, D.O.U. nº 202, de 20/10/2005*  
**ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL LUTERANA DO BRASIL**

Hiago Sebastião de Souza

## **AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS DE PROPRANOLOL PRODUZIDAS NAS FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO MUNICÍPIO DE PALMAS –TO**

Palmas – TO

2015

**Hiago Sebastião de Souza**

**AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS DE PROPRANOLOL PRODUZIDAS NAS FARMÁCIAS  
MAGISTRAIS NO MUNICÍPIO DE PALMAS –TO.**

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina de TCC em Ciências Farmacêuticas do curso de Farmácia coordenada pela Prof. M.Sc. Marta Cristina de Menezes Pavlak

Orientadora: Prof. M.Sc. Juliane Farinelli Panontin

Palmas – TO  
2015

**Hiago Sebastião de Souza**

**AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS DE PROPRANOLOL PRODUZIDAS NAS FARMÁCIAS  
MAGISTRAIS NO MUNICÍPIO DE PALMAS –TO.**

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina de TCC em Ciências Farmacêuticas do curso de Farmácia coordenada pela Prof. M.Sc. Marta Cristina de Menezes Pavlak

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. M.Sc. Juliane Farinelli Panontin  
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

---

Prof. M.Sc. Walkíria Régis de Medeiros  
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

---

Prof. M.Sc. Isis Prado Meirelles de Castro  
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Palmas – TO  
2015

Dedico esta monografia à minha família, minha mãe Silvana F.C. de Souza, meu pai Moacir de Souza, minha irmã Hiasmyn G.M. de Souza, minha namorada Jessica Gomes de Souza, e a todos amigos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me proteger, guiar e iluminar meus caminhos durante os momentos mais difíceis além de me dar forças durante noites de estudos.

Agradeço meus pais, Silvana F.C de Souza e Moacir de Souza, pela educação, amor, incentivo, apoio incondicional e amizade que me deram.

Agradeço a minha irmã Hiasmyn por ter tido paciência e por me ajudar nos momentos que precisei.

Agradeço a minha companheira Jessica Gomes, por me ajudar nos momentos em que precisei, por ter tido paciência e compreensão em momentos de stress e por fazer parte desta longa caminhada.

Agradeço minha sogra Jacyra Gomes por ter me auxiliado durante o trabalho, me ajudando em correções e dando forças para que o mesmo pudesse ser realizado.

Agradeço aos meus eternos amigos e professores Heitor Dantas, Luís Fernando, Fernando Borges, Ralf, Aurea Welter, Juliane Farinelli, Walkiria, Jose Geraldo, Erminiana, Marcos Cintra, por terem me dado forças e tudo que fizeram nesta longa caminhada.

Agradeço aos meus eternos amigos que estiveram ao meu lado em momentos de tristezas e alegrias Eduardo Arruda, Victor Hugo, Marcos Almeida, Lethicia Rios, Valeria de Freitas, por fazerem parte da minha vida e por terem me apoiado do início ao fim da vida acadêmica.

Agradeço a minha orientadora Prof<sup>a</sup>. MSc. Juliane Farinelli Panotin, que com dedicação e paciência me orientou durante todo o processo de elaboração deste trabalho, me incentivando e acreditando no meu potencial, fazendo assim com que eu me sentisse capaz de realizá-lo.

Agradeço à professora e coordenadora do curso de Farmácia Grace Priscila Pelissari, pelo convívio, apoio, compreensão e amizade.

A todos os professores do curso de Farmácia, em especial a professora Elisângela, Áurea Welter, Fernando Borges, Marcia Lobo, Iolanda Castro, José Geraldo, Heitor Dantas, Luís Fernando, Isis Prado, Marta Pavlak que foram tão importantes na minha vida acadêmica, contribuindo para minha formação profissional e no desenvolvimento desta monografia.

Agradeço a banca, em especialmente Isis Prado e Walkiria Regis pelas correções e pelos ensinamentos passados, pela confiança e dedicação prestada.

Enfim, agradeço a todos que, de alguma forma, me apoiaram e me ajudaram a concluir este trabalho.

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,  
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas  
do que parecia impossível.”* Charles Chaplin

## RESUMO

SOUZA, Hiago Sebastiao de. **Avaliação da qualidade das cápsulas de propranolol 40mg produzidas nas farmácias magistrais no município de Palmas - TO.** 2015. 36 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas/TO, 2015.

A Hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica de vários fatores, de detecção muitas vezes tardia por sua evolução lenta e silenciosa (SBC, 2010). O tratamento farmacológico é realizado com um ou com a associação de fármacos anti-hipertensivos, sendo comum o uso de diuréticos, betabloqueadores dentre eles o propranolol, simpatolíticos de ação central, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina II. As cápsulas são uma das principais formas de acondicionamento de excipientes sólidos e forma farmacêutica mais dispensada em farmácias de manipulação, sendo assim um importante material para avaliação e controle de qualidade e que pode afetar na segurança do paciente. Foram avaliadas cápsulas de propranolol 40mg, adquiridas em 7 farmácias magistrais do município de Palmas – TO, sendo 3 da região central e 4 da região sul. Foram designados nomes fictícios afim de evitar a exposição das empresas. A avaliação das cápsulas se baseou em análises de rótulos, peso médio, tempo de desintegração, perfil de dissolução e dissolução, seguindo requisitos exigidos pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição e RDC 67/2007. Na avaliação de rótulos somente duas especificações não estavam conforme sendo os componentes da formulação com respectivas quantidades e peso e volumes contidos, dos demais requisitos todas as farmácias apresentaram conformidades, no ensaio de peso médio somente a farmácia B apresentou duas cápsulas fora do peso, porém não reprovada devido estar na faixa dos 10% permitido, todas foram aprovadas no tempo correto no ensaio de desintegração, na dissolução somente a farmácia G reprovou no primeiro estágio necessitando assim a realização do segundo estágio. Portanto todas as farmácias analisadas foram aprovadas nos testes realizados, garantindo assim sua qualidade nas formulações.

**Palavras chaves:** Manipulação, controle de qualidade, RDC 67/2007, Farmacopeia Brasileira.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RDC - Resolução de Diretoria Colegiada

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPMF - Boas Práticas de Manipulação Farmacêutica

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

DCV - Doenças cardiovasculares

PA - Pressão arterial

DM - Diabetes Mellitus

SCB - Sistema de classificação biofarmacêutica

MCC - Celulose microcristalina

RPM - Rotação por minuto

HCl – Ácido Clorídrico

PM – Peso Médio

C.N.P.J – Cadastro nacional de Pessoa Jurídica



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Curva de calibração do propranolol 40mg obtida em 290nm, empregando HCl 1% como solvente.....	29
<b>Figura 2</b> - Perfil de dissolução .....	31

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).....	17
<b>Tabela 2</b> - Esquemas de Excipientes para doses < 50mg .....	17
<b>Tabela 3</b> - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária. ....	23
<b>Tabela 4</b> - Análises dos rótulos das embalagens.....	25
<b>Tabela 5</b> - Variação de massa das cápsulas manipuladas .....	27
<b>Tabela 6</b> - Desintegração das amostras de propranolol 40mg .....	28
<b>Tabela 7</b> - Estágios de dissolução .....	30
<b>Tabela 8</b> - Tempo de dissolução das cápsulas de propranolol 40mg.....	31

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).....	15
3.2 Betabloqueadores.....	16
3.3 Cloridrato de propranolol.....	16
3.3.1 Características biofarmacêuticas.....	16
3.3.2 Estudos dos excipientes.....	18
3.3.3 Cápsulas.....	19
3.4 Controle de qualidade.....	19
3.4.1 Rotulagem e embalagem de produtos magistrais.....	20
3.4.2 Estudos de qualidade.....	21
4 METODOLOGIA.....	22
4.1 Aquisições das amostras.....	22
4.2 Avaliações dos rótulos e embalagens.....	22
4.3 Análise da uniformidade.....	22
4.3.1 Peso médio.....	22
4.3.2 Teste de desintegração.....	23
4.3.3 Teste de dissolução.....	23
4.3.3.1 <i>Curva de Calibração</i> .....	24
4.4 Análises estatísticas.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1 Rotulagem.....	25
5.2 Peso Médio.....	26
5.3 Tempos de desintegração.....	28
5.4 Dissolução.....	28
5.4.1 Curva de calibração.....	28
5.4.2 Ensaio de dissolução.....	29
5.4.3 Perfil de dissolução.....	30
6. CONCLUSÃO.....	32
REFERENCIAS.....	33
APÊNDICE.....	36

## 1 INTRODUÇÃO

A elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular. A hipertensão arterial apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes, principalmente, das suas complicações, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades. Para isso existem tratamentos não farmacológicos como farmacológicos e dentre os não farmacológicos estão a alteração nos hábitos alimentares e a prática de atividades físicas.

O tratamento farmacológico consiste em uso de medicamentos de forma única ou associados, dependendo do grau em que se encontra a hipertensão. Dentre os fármacos mais indicados estão os betabloqueadores pois possuem poucos efeitos adversos e possuem uma eficácia terapêutica satisfatória. Dentre eles destaca-se o propranolol, por ser um medicamento de baixo custo, efeitos adversos leves, e eficácia terapêutica comprovada e que pode ser encontrado em drogarias e farmácias de manipulação em formas de cápsulas.

As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais uma ou mais substâncias medicinais e/ou inertes são acondicionadas em um pequeno invólucro ou receptáculo, em geral preparado a base de gelatina, podendo ser encontrada também a base de hidroxipropilmetilcelulose. A gelatina é solúvel em água quente, e no líquido gástrico morno, rapidamente libera o seu conteúdo. A gelatina, sendo uma proteína, é digerida e absorvida, sendo assim um veículo seguro para a administração de medicamentos antihipertensivos (ANSEL; POPOVIVICH; ALLEN JR, 2000).

O interesse em garantir um produto eficaz e seguro ao consumidor tem aprimorado as exigências no controle de qualidade de farmácias com manipulação. Isto é demonstrado pelo evidente aumento nos últimos anos de publicações internacionais específicas, normatizações, formação de câmaras técnicas em conselhos de classe, associações de farmacêuticos magistrais, dentre outros (GONÇALVES, 2009).

Os medicamentos manipulados seguem as recomendações previstas na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67/07 da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2007), para as Boas Práticas de Manipulação Farmacêutica (BPMF), uma produção considerada de pequena escala. Para garantir a qualidade, segurança e a eficácia dos produtos manipulados, a ANVISA publicou a atual norma que regulamenta o setor, na qual estabelece os requisitos mínimos exigidos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações magistrais e oficinais, alopáticas e homeopáticas.

Considerando o crescente interesse nessa classe de compostos, devido ao aumento de consumo desses fármacos nos últimos anos e a falta de informações sobre o controle de qualidade de medicamentos manipulados, faz-se necessário a realização de testes que comprovem a qualidade e que ofereça segurança ao paciente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar qualidade das cápsulas de propranolol 40mg produzidas nas farmácias magistrais no município de Palmas – TO.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Analisar embalagens e rótulos de acordo com RDC 67/07;
- Calcular o peso médio de cada cápsula;
- Avaliar a desintegração das cápsulas de propranolol 40mg;
- Verificar o perfil de dissolução das cápsulas de propranolol 40mg;
- Avaliar o tempo de dissolução das cápsulas de propranolol 40mg.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma das principais causas de morbimortalidade no mundo chegando a 29,2% da mortalidade (NOGUEIRA, et al.,2010; ROSINI,2006). A HAS é uma doença crônica de vários fatores, de detecção muitas vezes tardia por sua evolução lenta e silenciosa (S.B.C. / S.B.H / S.B.N., 2010).

Entre as DCV mais comuns encontra-se a hipertensão arterial que se caracteriza quando os valores da pressão arterial (PA) sistólica são iguais ou maiores que 140mmHg e/ou 90mmHg para PA diastólica, em pelo menos duas ocasiões distintas, em presença ou não de Diabetes Mellitus (DM) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012; S.B.C. / S.B.H / S.B.N.,2010).

A HAS é um dos principais fatores de risco cardiovascular e pode resultar em consequências graves a alguns órgãos (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos), além de ser considerado um grave problema de saúde pública pela sua cronicidade, pelos altos custos com internações, pela incapacitação por invalidez e aposentadoria precoce (PÉRES, et al, 2003; REIS, et al, 2001).

Os principais fatores de risco para a HAS incluem: idade, obesidade, estresse, vida sedentária, álcool e alta ingestão de sódio (REIS, et al 2001; FEIJÃO, et al 2005; SIMONETTI, et al 2002). Outros fatores, tanto sociais quanto físicos, também são destacados, não por serem causadores da HAS, mas por estarem frequentemente associados como o baixo nível educacional, colesterol elevado e diabetes mellitus) (ARSLANTAS, et al 2008).

Alternativas não farmacológicas tais como redução de peso, diminuição na ingestão de sódio e álcool e prática de atividade física regular, têm sido propostas para prevenir e combater a HAS (APELL, 1999). Porém, a agregação de tratamentos farmacológicos tem sido alta, pois quando o diagnóstico é tardio, muitas vezes torna-se difícil obter sucesso com o tratamento não farmacológico.

O tratamento farmacológico é realizado com um ou com a associação de fármacos anti-hipertensivos, sendo comum o uso de diuréticos, betabloqueadores, simpatolíticos de ação central, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina II (MION JR, et al 2001).

### **3.2 Betabloqueadores**

Os betabloqueadores são fármacos que antagonizam competitivamente as respostas a catecolaminas, mediadas pelos receptores beta, embora existam mecanismos de ação distintos entre os fármacos. São fármacos muito populares, bem toleradas e com efeitos adversos sérios raramente observados (SILVA, 2012).

O uso geral desta classe tem como finalidade reduzir a pressão sanguínea e controlar o aumento exagerado da pressão arterial sistêmica. Jovens e brancos respondem melhor a estes tipos de fármacos (SILVA, 2012; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012).

Ficou comprovado que o uso de betabloqueadores previne sequelas cardiovasculares e estão especialmente indicados no tratamento de isquemia miocárdica ou em outras condições em que o betabloqueio se faz necessário (SILVA, 2012).

Os betabloqueadores fazem parte da classe de fármacos que age na transmissão adrenérgica. Se dividem em fármacos seletivos (beta 1) e não seletivos (beta 1 e 2), dentre essas classes o propranolol se destaca, por ter baixo custo e menos efeitos adversos. (RANG; DALE; RITTER, 2011).

### **3.3 Cloridrato de propranolol**

O propranolol é um fármaco betabloqueador não seletivo de primeira geração, que age tanto em receptores beta 1 (coração) quanto em beta 2 (pulmão). É altamente lipofílico e sofre absorção quase completa após administração oral, grande parte é biotransformada no fígado durante a primeira passagem pela circulação porta. Uma desvantagem clínica do propranolol consiste na possível necessidade de múltiplos aumentos de dose com decorrer do tempo. A biodisponibilidade do propranolol pode ser aumentada quando administrada concomitantemente com alimentos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012).

A janela terapêutica do propranolol é bem ampla, sua dose mínima terapêutica é de 40mg, já a sua dose máxima tolerada e indicada para tratamento da hipertensão é de 240mg (S.B.C. / S.B.H / S.B.N, 2010). A janela terapêutica e o possível aumento de doses no decorrer do tempo é dado devido as suas características biofarmacêuticas.

#### 3.3.1 Características biofarmacêuticas

Em 1995, Amidon e colaboradores elaboraram o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) (Tabela 1), para classificar os fármacos baseado nas suas propriedades de solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal, sendo a solubilidade em função da dose e do volume do fluido gastrointestinal disponível e a



permeabilidade baseada na fração percentual absorvida conhecida das substâncias (FERREIRA, 2010).

Segundo a SCB o propranolol é um fármaco anfifílico, possui alta solubilidade em meio aquoso e alta permeabilidade intestinal, sendo classificada assim como classe I (FERREIRA, 2010).

**Tabela 1** - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

<b>Classe</b>	<b>Característica</b>	<b>Solubilidade</b>	<b>Permeabilidade</b>
<b>I</b>	Anfifílico	Alta	Alta
<b>II</b>	Lipofílico	Baixa	Alta
<b>III</b>	Hidrofílico	Alta	Baixa
<b>IV</b>	Hidrofóbico	Baixa	Baixa

**Fonte:**(AMIDON et al., 1995; LOBENBERG,AMIDON,2000 apud FERREIRA, 2010).

Assim foram propostos esquemas de excipientes (Tabela 2) que podem ser usados para cada classe do SCB, onde cada excipiente tem sua concentração variando conforme a dose.

**Tabela 2** - Esquemas de Excipientes para doses < 50mg

Sugestão 1:

<b>Excipiente</b>	<b>Concentração</b>	<b>Função</b>
Estearato de magnésio	0,5%	Lubrificante
Dióxido de silício coloidal	0,5 – 1%	Deslizante
Lactose monoidratada malha 200	75%	Diluentes
Celulose microcristalina	25%	Diluentes

Sugestão 2:

<b>Excipiente</b>	<b>Concentração</b>	<b>Função</b>
Dióxido de silício coloidal	0,5 – 1%	Deslizante
Amido pre gelatinizado	75%	Diluentes
Celulose microcristalina	25%	Diluentes

**Fonte:** (FERREIRA, 2010).

Para fármacos da classe I são utilizados excipientes que tem como função lubrificante (estearato de magnésio) e deslizante (dióxido de silício coloidal), pois tais excipientes favorecem a fluidez do pó e evitam a adesão dos mesmos nas encapsuladoras e nas cápsulas.

### 3.3.2 Estudos dos excipientes

Excipientes ou ingredientes inativos são substâncias que não possuem poderes terapêutico e que tem por finalidade assegurar a estabilidade, eficácia, propriedades físicas químico, farmacológicas e organolépticas do fármaco (ANSEL; POPOVIVICH; ALLEN JR, 2000). São dotados por diversas funções como diluir, solubilizar, flavorizar, colorir, espessar entre outras (TONAZIO, et al 2011).

Os que possuem propriedades lubrificantes são usados para diminuir e/ou reduzir a adesão dos pós e as partes metálicas da encapsuladora, além de melhorar a propriedade de fluxo dos pós e facilitar o escoamento do mesmo. Já os excipientes deslizantes têm como finalidade melhorar a propriedade de fluxo dos pós. Os diluentes têm por finalidade conferir volume adequado (FERREIRA, 2010).

Os excipientes farmacêuticos foram apontados por Napke (2004) como sendo os responsáveis por inúmeras reações adversas ligadas a medicamentos. Porém eles podem desenvolver efeitos indesejáveis como intolerância (mecanismo não imunológico que pode levar a reações anafilactóides e anafilaxias) e alergias (mecanismo imunológico que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia) (LUCAS, 2001 apud BALBANI, et al 2006).

Embora sejam os excipientes mais utilizados, a lactose e o amido são os principais adjuvantes responsáveis por causar efeitos adversos. Os efeitos adversos apresentados pelo de lactose são relacionados ao trato gastrointestinal, como diarreia, dores abdominais e flatulências (FRANCELINO, et al 2008; TONAZIO, et al 2011). Essas reações são ocasionadas devido o indivíduo possuir intolerância a lactose que pode ser causada pelo excesso da dose deste composto ou por predisposições genéticas ou idades dos pacientes (TONAZIO, et al 2011; URSINO, 2011 apud ARAUJO; BORIN, 2012)

Outra reação adversa encontrada por quem consome produtos manipulados é a intolerância ao amido, muitas vezes encontrado como excipientes em diversos fármacos. Os sintomas disso são diarreia crônica, distensão abdominal e dor abdominal (STEENS, 2005 apud PELLEBOER, et al 2012).

A fim de evitar tais problemas causados pelo uso de amido e lactose, a celulose microcristalina (MCC) podem ser uma alternativa de excipiente para substituir amido e lactose em formulações. A MCC foi introduzida no mercado como excipiente farmacêutico em 1963 com o nome comercial de Avicel®. É uma forma de celulose não fibrosa, obtida a partir de alfa-celulose despolimerizada purificada, por meio de hidrólise ácida, tem uma excelente capacidade de hidro retenção o que favorece a dissolução além de ter uma função que é a prevenção da adesão entre pós em drogas adjacentes com a finalidade de se obter uma uniformidade melhor de conteúdo (ADITIVOS E INGREDIENTE, 2009;

FERREIRA, 2010; PASQUALOTO, et al 2005). As cápsulas são umas das principais formas de acondicionamento de excipientes sólidos

### 3.3.3 Cápsulas

São formas farmacêuticas sólidas nas quais uma ou mais substâncias medicinais e/ou inertes são acondicionadas em um pequeno invólucro ou recipiente, geralmente preparado a base de gelatina e para pessoas veganas são constituídas de material vegetal como hidroxipropilmetilcelulose. Dependendo da formulação a capsula pode ser dura ou mole. Em farmácias magistrais a cápsula dura é a mais utilizada, sua escolha é justificada por causa de sua versatilidade (ANSEL; POPOVIVICH; ALLEN JR, 2000; FERREIRA, 2010).

A cápsula é a principal e a mais consumida forma farmacêutica. Isso é dado pelas suas vantagens que dentre elas está a fácil deglutição, o poder de mascarar sabores e odores de fármacos veiculados a ela, baixo risco de contaminação cruzada, além de ser uma forma farmacêutica elegante e de fácil formulação (ANSEL; POPOVIVICH; ALLEN JR, 2000; FERREIRA, 2010).

Também apresentam várias desvantagens como fácil adesão a parede do esôfago, necessidade de ambientes favoráveis para o armazenamento, restrição para pessoa com dificuldade de deglutição e a mais importante a dificuldade de obter uniformidade de peso e conteúdo nas cápsulas, sendo assim um importante material para avaliação e controle de qualidade e que pode afetar na segurança do paciente (ANSEL; POPOVIVICH; ALLEN JR, 2000; FERREIRA, 2010).

## **3.4 Controle de qualidade**

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pela inspeção e fiscalização de medicamentos. Este órgão dita, por meio de inúmeras normas (Resoluções e Portarias), as atividades que devem ser adotadas pelas empresas produtoras de medicamentos (GIL, 2010), como também determinam quais farmacopeias que devem ser seguidas (BRASIL, 2003) para garantia de ensaios que assegurem a qualidade do produto (RIGOBELLO et al.,2013).

O produto deve possuir estabilidade definida mediante estudos com metodologia adequada. Qualquer falha no processo produtivo de medicamentos pode traduzir em risco para o paciente, podendo evoluir desde a ineficácia, à toxicidade ou, eventualmente, à morte (NUNAN et al.,2003, apud PASA et al., 2008).

O controle de qualidade é um requisito das Boas Práticas de Manipulação (BPM) e deve ser cumprido em todas as etapas de produção do medicamento, com a finalidade de evitar falhas e detectar desvios da qualidade do produto capazes de implicar em riscos ao paciente, já que podem levar a ineficácia, aumento de toxicidade e até a morte (NUNAN et al., 2003 apud RIGOBELLO et al., 2013).

O teste de peso médio se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios). As pesagens são feitas em balanças de sensibilidade adequada (BRASIL, 2010a).

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas (BRASIL, 2010a).

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (BRASIL, 2010a).

#### 3.4.1 Rotulagem e embalagem de produtos magistrais

Segundo a RDC 67/2007, devem existir procedimentos operacionais escritos para rotulagem e embalagem de produtos manipulados. Os rótulos devem ser armazenados de forma segura e com acesso restrito e toda preparação magistral deve ser rotulada com: nome do prescritor, nome do paciente, número de registro da formulação no Livro de Receituário, data da manipulação, prazo de validade, componentes da formulação com respectivas quantidades, número de unidades, peso ou volume contido, posologia, identificação da farmácia, C.N.P.J, endereço completo e nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia (BRASIL, 2007).

Além disso, para algumas preparações magistrais são necessários rótulos ou etiquetas com advertências complementares impressas, tais como "Agite antes de usar", "Conservar em geladeira", "Uso interno", "Uso Externo", "Não deixe ao alcance de crianças", "Veneno"; "Diluir antes de usar" e outras que sejam previstas em legislação específica e que venham auxiliar o uso correto do produto.

### 3.4.2 Estudos de qualidade

Os estudos de fármacos que envolvem a questão de qualidade apresentam um crescimento. O estudo de Pita e colaboradores(2004) que avalia o perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino de oito marcas de medicamentos vendido como similares, a partir dos resultados que foram obtidos foi possível concluir que todas as especialidades farmacêuticas estudadas atenderam as exigências da farmacopeia Americana, no entanto amostras só foram aprovadas em repetições de ensaios.

O estudo de Markman e colaboradores (2010), que avalia a qualidade das cápsulas de sinvastatina, mostra a importância da realização de testes como peso médio, desintegração e dissolução, pois tais testes garantem a segurança e eficácia do produto. O estudo mostrou uma variação na quantidade de princípio ativo em relação ao declarado no rótulo, subdoses terapêuticas, problemas no processo de encapsulamento, distribuição heterogênea do fármaco, tais problemas refletem alterações na liberação e ação do fármaco o que prejudica o paciente.

O estudo de Bonfilio e colaboradores (2013) onde avaliaram 2347 amostras manipuladas mostrou que houve 321 não conformidades dentre elas as mais comuns foram doseamento e uniformidade de doses e gerou 215 reprovações, além de três medicamentos não conter ativos declarados, podendo assim gerar ineficácia terapêutica comprometendo a saúde do paciente que necessita da terapia.

Os resultados expressos nos três estudos deixam evidente a falha ou inexistência do controle de qualidade das matérias primas e/ou o não seguimento das boas praticas de manipulação de medicamentos de uso humano descrito na RDC 67/2007, o que também mostra a infringência desta resolução pelas farmácias magistrais estudadas.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Aquisições das amostras

Foram avaliadas cápsulas de propranolol 40mg, adquiridas em 7 farmácias magistrais do município de Palmas – TO, sendo 3 da região central e 4 da região sul, foram designados nomes fictícios na finalidade de evitar a exposição das empresas. Na região central as três farmácias receberam respectivamente os nomes de A, B, C e na região sul D, E, F, G. No momento da requisição foi solicitado a todas as farmácias a discriminação dos componentes e excipientes com suas respectivas concentrações no rotulo.

### 4.2 Avaliações dos rótulos e embalagens

As avaliações dos rótulos e embalagens das farmácias magistrais foram realizadas através de um check list (**Apêndice A**) seguindo as recomendações da RDC 67/2007, onde foram marcados contem e não contem, e em seguida feita a tabulação dos dados no Microsoft Office *excel* 2010.

### 4.3 Análise da uniformidade

#### 4.3.1 Peso médio

Foram pesadas individualmente 20 unidades (Balança Analítica GEHAKA mod. AG 200), onde foi removido o conteúdo de cada uma, foram limpas adequadamente e foram pesadas novamente. Determinou-se o peso do conteúdo de cada cápsula (Equações 1 e 2) pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo.

$$PM = Caps. Cheia - Caps. Vazia (1)$$

$$PM = Diferença \times 10\% (2)$$

**Tabela 3** - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

<b>Formas farmacêuticas em dose unitária</b>	<b>Peso médio</b>	<b>Limites de variação</b>
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	Menos que 300mg 300mg ou mais	$\pm 10,0\%$ $\pm 7,5\%$

**Fonte:** BRASIL, 2010a - Adaptado

Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (Tabela 3) (BRASIL, 2010a).

#### 4.3.2 Teste de desintegração

Foram utilizadas seis cápsulas no teste, uma cápsula em cada um dos seis tubos da cesta, onde se omitiu o uso dos discos e acionado o aparelho (Desintegrador Ethik Technology, Mod. 301.1), utilizando água destilada a  $37 \pm 1$  °C como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo especificado 30 minutos, cessou o movimento da cesta e observou o material em cada um dos tubos. Todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas.

#### 4.3.3 Teste de dissolução

Para o teste de dissolução das cápsulas de propranolol, as recomendações da Brasil (2010b) são as seguintes: meio de dissolução: HCl a 1% (v/v), 1000 mL, aparelhagem (Dissolutor Ethik Technology, Mod. 299.9): cesta, 100 RPM, tempo: 30 minutos. Procedimento: após o teste, retiraram-se alíquotas do meio de dissolução e diluiu-se necessário, com ácido clorídrico a 1% (v/v), até concentração adequada. Mediu-se as absorvâncias em 289 nm (Spectrophotometer SP 2000 UV, Laborana), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. As análises foram realizadas em triplicata.

Foram calculados a quantidade de  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de propranolol SQR (Fornecedor Pharma Nostra, Lote M120701, Validade 30/07/15, Origem: China) na concentração de 0,004% (p/v), preparada no mesmo solvente. Tendo como tolerância: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  se dissolvem em 30 minutos (BRASIL, 2010b).

Para aceitação do teste de dissolução é necessário que passem por estágios, no estágio E<sub>1</sub> são testadas 06 amostras e cada unidade deve apresentar resultado maior ou

igual a  $Q + 5\%$ , caso não apresente deve-se realizar o estágio  $E_2$  onde são testadas mais 06 amostras e feita uma média de 12 unidades ( $E_1 + E_2$ ) é igual ou maior que  $Q$  e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a  $Q - 15\%$ , se não aprovada neste estágio realizar o terceiro e último  $E_3$  que são realizadas com 12 amostras e feita a média de 24 unidades ( $E_1 + E_2 + E_3$ ) é igual ou maior do que  $Q$ , não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a  $Q - 15\%$  e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a  $Q - 25\%$ . Caso não passe em nenhum estágio a amostra é considerada reprovada (BRASIL, 2010a).

#### 4.3.3.1 Curva de Calibração

Foram preparadas 5 soluções de propranolol SQR nas concentrações de 0,02mg/ml até 0,006% utilizando HCl como solvente. Em seguida foram medidas as absorvâncias em espectrofotômetro (Spectrophotometer SP 2000 UV, Laborana) em 289nm. Os dados obtidos foram plotados em gráficos utilizando Microsoft Office Excel 2010, onde foram obtidos a equação da reta e  $r^2$ .

#### **4.4 Análises estatísticas**

Para a obtenção dos dados estatísticos, utilizou-se o programa Microsoft Office *Excel* 2010.



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Rotulagem

A rotulagem de produtos magistrais devem seguir as especificações ditas na RDC 67/2007.

**Tabela 4** - Análises dos rótulos das embalagens

<b>Itens obrigatórios</b>	<b>Contem</b>	<b>Não contem</b>
Nome do prescritor	100%	0%
Nome do paciente	100%	0%
Número de registro da formulação no Livro de Receituário	100%	0%
Data da manipulação	100%	0%
Prazo de validade	100%	0%
Componentes da formulação com respectivas quantidades	0%	100%
Número de unidades	100%	0%
Peso ou volume contidos	0%	100%
Posologia	100%	0%
Identificação da farmácia	100%	0%
C.N.P.J	100%	0%
Endereço completo	100%	0%
Nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia.	100%	0%

Tais especificações tem fundamental importância para o paciente identificar o medicamento que está consumindo além de trazer informações como validade e dados da farmácia no caso de alguma inconformidade. Dos 13 pontos que a RDC aborda sobre a rotulagem, 11 destes estavam conforme nas farmácias analisadas e 2 estavam fora dos padrões determinados pela RDC.

Um dos pontos que estavam fora do padrão está relacionado aos componentes da formulação e suas respectivas quantidades, mais isso torna-se um pouco confuso, pois não se sabe se deve apresentar somente os princípios ativos como também os excipientes e/ou adjuvantes que constituem a formulação. A RDC não deixa claro como devem ser expressos os componentes da formulação com isso as farmácias magistrais colocam somente o princípio ativo e a concentração que ele se encontra na formulação.

Outra especificação fora das normalidades relaciona-se a peso e volumes contidos na formulação e o que se encontra nas formulações são somente os números de unidades. No entanto o propranolol é um fármaco que não requisita de tantas etiquetas, a única que deve ser inserida seria as de “uso interno” e “mantenha longe do alcance das crianças” (BRASIL, 2007).

## 5.2 Peso Médio

O resultado da variação do peso médio das formulações manipuladas (A, B, C, D, E, F, e E) estão exposto na Tabela 5.

As formulações A, B, C, D, E, F, G foram aprovadas no ensaio de peso médio seguindo os critérios determinados na Farmacopeia Brasileira (2010a), de variação de  $\pm 10\%$  para cápsulas abaixo de 300mg. Porém a formulação B apresentou duas unidades foras dos limites de variação permitidos, mas nenhuma delas apresentou o dobro do limite permitido sendo assim aprovada neste ensaio.

**Tabela 5** - Variação de massa das cápsulas manipuladas

Amostras	A	B	C	D	E	F	G
<sup>a</sup> F.F	Capsula Dura nº3	Capsula Dura nº3	Capsula Dura nº3	Capsula Dura nº4	Capsula Dura nº4	Capsula Dura nº4	Capsula Dura nº4
1	97,000	110,000	178,000	128,000	116,0000	115,000	122,000
2	102,000	112,000	181,000	130,000	110,0000	112,000	118,000
3	97,000	119,000	182,000	120,000	112,0000	117,000	118,000
4	92,000	<b>94,000</b>	180,000	123,000	105,0000	118,000	124,000
5	91,000	<b>100,000</b>	174,000	123,000	114,0000	115,000	114,000
6	93,000	114,000	179,000	121,000	106,0000	112,000	117,000
7	103,000	109,000	184,000	131,000	109,0000	113,000	119,000
8	96,000	106,000	172,000	128,000	111,0000	114,000	114,000
9	106,000	112,000	180,000	128,000	115,0000	114,000	109,000
10	105,000	111,000	182,000	123,000	115,0000	112,000	115,000
11	98,000	116,000	173,000	126,000	114,0000	106,000	117,000
12	95,000	117,000	178,000	126,000	114,0000	116,000	121,000
13	99,000	112,000	181,000	122,000	112,0000	113,000	115,000
14	91,000	113,000	185,000	121,000	101,0000	118,000	121,000
15	99,000	109,000	176,000	122,000	114,0000	117,000	120,000
16	97,000	112,000	176,000	135,000	114,0000	115,000	116,000
17	97,000	110,000	181,000	127,000	116,0000	116,000	119,000
18	105,000	108,000	176,000	133,000	109,0000	113,000	125,000
19	98,000	119,000	179,000	133,000	107,0000	109,000	110,000
20	96,500	121,000	176,000	129,000	110,0000	117,000	121,000
<b>Média</b>	<b>97,875</b>	<b>111,200</b>	<b>178,650</b>	<b>126,450</b>	<b>111,2000</b>	<b>114,1</b>	<b>117,750</b>
<sup>b</sup> DP	<b>4,4894</b>	<b>6,3212</b>	<b>3,5433</b>	<b>4,4895</b>	<b>4,07302</b>	<b>3,0245</b>	<b>4,1912</b>
<sup>c</sup> CV	<b>4,587%</b>	<b>5,685%</b>	<b>1,983%</b>	<b>3,550%</b>	<b>3,663%</b>	<b>2,651%</b>	<b>3,559%</b>
<b>Resultado</b>	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

<sup>a</sup>F.F – forma farmacêutica <sup>b</sup>DP – desvio padrão <sup>c</sup>CV – coeficiente de variação

Os erros mais frequentes encontrados no ensaio do peso médio estão muitas vezes relacionados a questões operacionais, e o que leva a tais inconformidades é a deficiência em técnicas de encapsulamento, pois a falta disso faz com que ocorra uma distribuição heterogênea do pó devido a mistura e uma distribuição não uniforme sobre o tabuleiro. Outra questão relacionada a não conformidade neste teste é a questão da propriedade de fluxo do pó, pois se um pó não possui uma propriedade adequada irá fazer com que o mesmo se fixe sobre o tabuleiro e a espátula, fazendo com que tenha perda de princípio ativo (FERREIRA, 2010)

No entanto, existem medidas corretivas para que não ocorra isso, e tais medidas são simples de serem adequadas a qualquer ambiente, primeiramente o que deve ser feito é uma reciclagem e treinamento dos técnicos laboratoriais, em seguida pesquisar as

características biofarmacêuticas do fármaco e tentar adequar a um esquema de excipiente que favoreça o fluxo.

### 5.3 Tempos de desintegração

Os resultados do tempo de desintegração estão expressos na Tabela 6.

**Tabela 6** - Desintegração das amostras de propranolol 40mg

<b>Amostra</b>	<b>Tempo</b>
<b>A</b>	8min 34seg
<b>B</b>	9min 36seg
<b>C</b>	8min 30seg
<b>D</b>	6min 12seg
<b>E</b>	12min 44 seg
<b>F</b>	6 min 03seg
<b>G</b>	8min 41seg

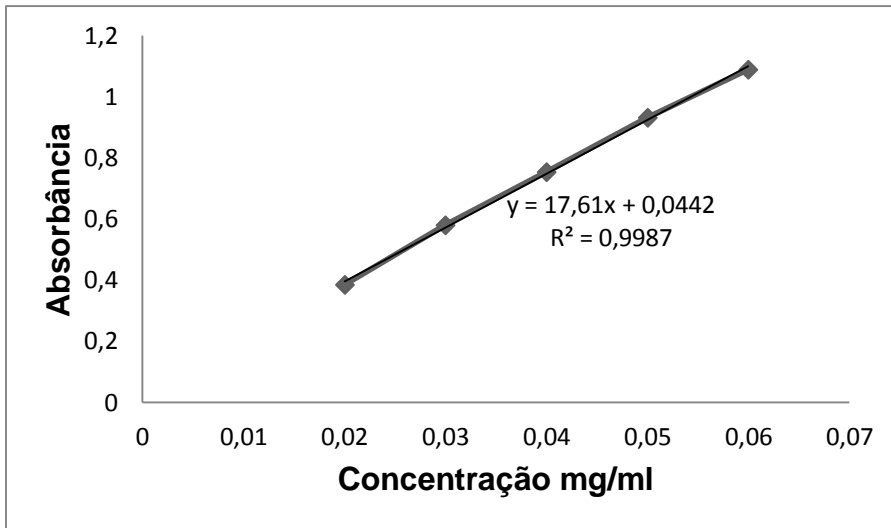
Todas as formulações analisadas neste teste foram aprovadas, no entanto algumas amostras apresentaram tempo maior (E), isso pode ter ocorrido pela composição das cápsulas ou até mesmos dos fornecedores de cada uma.

### 5.4 Dissolução

#### 5.4.1 Curva de calibração

Em conformidade com a lei de Lambert-Beer, construiu-se uma curva de calibração no intervalo de 0,02mg/ml a 0,06mg/ml mostrado no Figura 1.

**Figura 1** - Curva de calibração do propranolol 40mg obtida em 290nm, empregando HCl 1% como solvente.



A curva de regressão linear foi calculada usando o método dos mínimos quadrados, e o coeficiente de correlação do propranolol foi de 0,9987, indicando assim a linearidade do método.

#### 5.4.2 Ensaio de dissolução

Das 7 amostras de propranolol das farmácias magistrais analisadas (Tabela 7) as farmácias A,B,C,D,E e F foram aprovadas no estágio 1 e somente a farmácia G teve sua reprovação neste estágio por apresentar uma valor de 26,905mg, sendo uma concentração abaixo de 80% (32mg), com isso foi necessário prosseguir para o estágio 2 do ensaio de dissolução para a farmácia G. Após a obtenção dos dados foi feita uma média entre as amostras do estágio 1 e do estágio 2, e nenhuma poderia apresentar resultado menor que 65% (26mg) sendo assim a farmácia G foi aprovada no estágio 2.

**Tabela 7** - Estágios de dissolução

Amostra	A	B	C	D	E	F	G
<b>Estagio 1 (n= 6)</b>							
<b>n1</b>	46,212	52,345	51,834	50,698	40,080	43,373	<b>26,905</b>
<b>n2</b>	47,348	52,856	54,049	52,516	40,818	44,282	37,922
<b>n3</b>	49,052	52,856	55,412	52,516	41,045	44,338	40,363
<b>n4</b>	53,538	47,689	52,572	51,834	38,944	41,670	32,697
<b>n5</b>	54,276	47,859	52,232	51,607	42,919	41,897	37,808
<b>n6</b>	53,822	47,916	51,550	52,516	43,146	42,181	39,512
<b>Resultado</b>	Aprovada	Aprovada	Aprovada	Aprovada	Aprovada	Aprovada	Reprovada
<b>Estagio 2 (n=6)</b>							
<b>n1</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	46,326
<b>n2</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	46,723
<b>n3</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	45,872
<b>n4</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	46,553
<b>n5</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	46,326
<b>n6</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	48,257
<b>Resultado</b>	-	-	-	-	-	-	Aprovada

A concentração do fármaco abaixo de sua dose indicada pode ocasionar uma falha no tratamento terapêutico, por sua vez um teor acima do declarado pode colocar a segurança do paciente em risco, devido ao risco de causar intoxicação. A dissolução é um fator que está relacionado à biodisponibilidade do fármaco pois se em determinado tempo o fármaco não foi liberado e ativado, faz com que a terapêutica não tenha eficácia.

As possíveis explicações para que ocorram erros na dissolução estão relacionados diretamente ao ensaio de peso médio, pois se em uma capsula apresentar um peso maior ou menor influenciará na concentração, além disso, pode ocorrer perda de matéria prima durante o processo de pesagem e processo (FERREIRA, 2011) de manipulação e a qualidade da matéria prima também influenciará no teste. O propranolol não é um medicamento que possui uma dose dependência, pois o seu uso ocasiona efeitos logo que administrados.

No entanto as alternativas cabíveis para melhorar a dissolução do fármaco são treinamento e reciclagem dos técnicos responsáveis, utilizar balanças com uma maior sensibilidade estas estarem sempre calibradas, além do uso de excipientes com uma boa propriedade de fluxo.

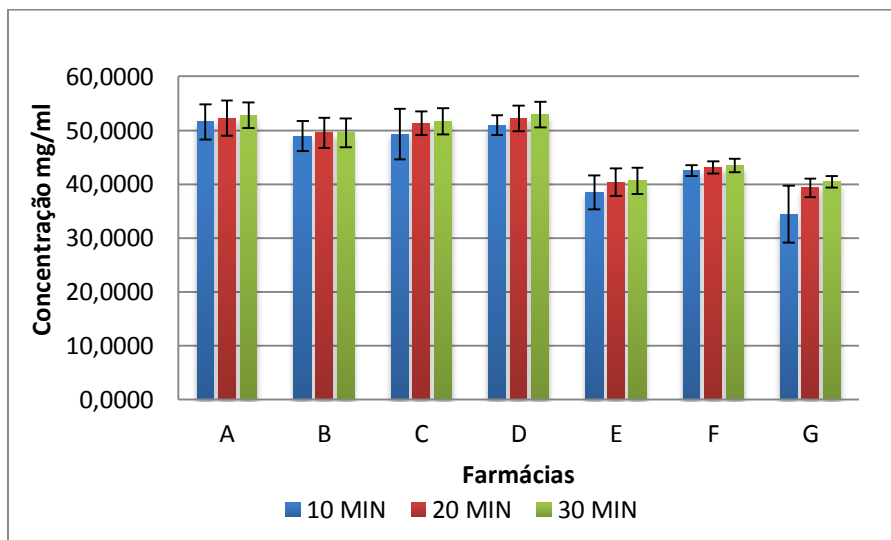
#### 5.4.3 Perfil de dissolução

Os dados do perfil de dissolução das cápsulas de propranolol 40mg estão expressos na Tabela 8 e Figura 2.

**Tabela 8** - Tempo de dissolução das cápsulas de propranolol 40mg.

Amostra	10 min	DP(±)	20 min	DP(±)	30 min	DP(±)
A	51,5310	3,2587	52,2500	3,2440	52,7800	2,3874
B	48,9190	2,7681	49,4870	2,8040	49,5530	2,6461
C	49,3350	4,6909	51,3130	2,1800	51,6730	2,4157
D	50,9910	1,8187	52,2500	2,3828	52,8750	2,3903
E	38,4320	3,1392	40,3910	2,5750	40,6660	2,4403
F	42,5590	1,0150	43,1450	1,1419	43,4290	1,2488
G	34,4000	5,2739	39,3120	1,7246	40,4580	1,0868

Pode-se observar que o maior desvio padrão encontrado foi na farmácia G, onde se encontrou um valor de  $\pm 5,2739$ mg. Segundo a Resolução nº 901 de 2003, que preconiza que a dissolução é considerada muito rápida quando apresenta valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, pois mostra-se que o propranolol teve uma dissolução muito rápida em todas as amostras tiveram mais de 85% (34mg) de fármaco dissolvido em menos de 15 minutos isto ocorre devido ser um fármaco anfifílico de SCB classe I (BRASIL, 2003; FERREIRA,2010).

**Figura 2** - Perfil de dissolução

O que pode caracterizar tais dissoluções muito rápidas é que o propranolol é um fármaco de classe I SCB e que não necessita de muitos excipientes para que melhore sua dissolução e disponibilidade.

Não foram encontrados estudos de corroboram para melhor discussão dos resultados.

## 6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente trabalho, foi possível concluir que todas as farmácias analisadas atenderam as especificações da RDC 67/2007 que se trata das devidas normas para rotulagens de produtos manipulados, onde todas foram aprovadas.

No ensaio de peso médio determinado pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, somente a Farmácia B apresentou duas amostras fora dos padrões, porém dentro do limite aceitável de 10%, caracterizando, assim, que todas as farmácias analisadas passaram pelo teste.

Todas as farmácias apresentaram conformidades no teste de desintegração, sendo assim todas foram aprovadas.

No teste de dissolução somente a farmácia G teve reprovação no estágio 1 do ensaio, procedendo com a realização do estágio 2, tendo assim sua aprovação como todas as outras amostras analisadas. No perfil de dissolução todas as amostras analisadas foram aprovadas.

Contudo mostra-se a importância da realização do controle de qualidade de medicamentos manipulados, a qual assegura a credibilidade do medicamento, e conseqüentemente a segurança do paciente. Além de mostrar a importância do farmacêutico em realizar controle de qualidade e garantir a qualidade do medicamento fazendo com que a terapia seja a mais segura e eficaz possível.



## REFERENCIAS

- ADITIVOS E INGREDIENTES:** Celulose microcristalina ou, simplesmente, cmc. São Paulo: Editora Insumos, n. 64, 2009. Setembro/outubro
- AMIDON, G. L. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, Los Angeles, v. 12, n. 3, p.413-420, 1995.
- ANSEL, H.C.; POPOVIVICH, N.G.; ALLEN JR, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed., São Paulo: Ed. Premier, 2000. 568p.
- APELL, L. J. Non pharmacologic Therapies that Reduce Blood Pressure: A Fresh Perspective. **Clinical Cardiology**, Maryland, v. 22, n. 3, p.1-5, Jul. 1999.
- ARAÚJO, A. C. F.; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Brasília Medica**, Brasília, v. 49, n. 4, p.267-278, 2012.
- ARSLANTAS, D et al. Prevalence of hypertension among individuals aged 50 years and over and its impact on health related quality of life in a semi-rural area of western Turkey. **Chinese Medical Journal**, Meselik-eskisehir, v. 16, n. 121, p.1524-1531, nov. 2008.
- BALBANI, A. P.S., et al. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 72, n. 3, p.400-406, 2006
- BONFILIO, R. et al. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 34, n. 4, p.527-535, 2013
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, v. 2 Brasília: Anvisa, 2010b. 852p., 2v/il.
- \_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, v.1 Brasília: Anvisa, 2010a. 546p., 1v/il.
- \_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 901 de 29 de maio de 2003. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). Diário Oficial da União, 02 de Junho de 2003a. Seção 1, p. 59.
- \_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, 09 Outubro 2007b.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B.; KNOLLMAN, B. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 1821p.
- FEIJAO, A. M. M. et al. Prevalência de excesso de peso e hipertensão arterial, em população urbana de baixa renda. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, São Paulo, v. 84, n. 1, Jan. 2005.
- FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 4 ed. v1. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2010.
- FERREIRA, A. O. **Manual Técnico para Interpretações de Resultados Analíticos**. Matias Barbosa: Ortofarma, 2011. 4 f.

- FRANCELINO, E. V. et al. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Fortaleza, v. 44, n. 3, p.397-405, Jul./Set. 2008.
- GADELHA, C. A. G. et al. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 01, p.47-59, Fev. 2003.
- GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- GONÇALVES, H. L. **Estudo comparativo entre o perfil de dissolução de medicamentos produzidos magistralmente e industrializados – avaliação do perfil de cápsulas de fluoxetina**. 2009. 52 f. TCC (Graduação) - Curso de Especialização Controle de Qualidade, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.
- MARKMAN, B. E. O. et al. Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 6, Dez. 2010
- MION JR, D. et al. Tratamento da hipertensão arterial - respostas de médicos brasileiros a um inquérito. **Revista Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 3, Set. 2001
- NAPKE E. **A commitment to pharmacovigilance: 40 years on Ed Napke reflects on his life in pharmacovigilance**. *Uppsala Rep*, 25 : 1-15, 2004.
- NOGUEIRA, D. et al. Reconhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial: Estudo Pró-Saúde, Brasil. **Revista Panamericana Salud Publica**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p.103-109, 2010.
- PASA, C. R. et al. Análise de medicamentos anti-hipertensivos contendo captopril, propranolol e losartana manipulados por farmácias de Campo Grande-MS. **Revista Brasileira Farmácia**, v. 89, n. 4, p.322-326, 2008.
- PASQUALOTO, K. F. M. et al. Utilização de probitos como instrumento estatístico simples à avaliação da distribuição de tamanho de partículas de dois tipos de celulose microcristalina. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p.31-34, 2005.
- PELLEBOER, R. A. A. et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 2, p.173-176, 2012.
- PÉRES, D. S. et al. Portador de hipertensão arterial: atitudes, crenças, percepções, pensamentos e práticas. **Revista Saúde Pública**, Ribeirão Preto - Sp, v. 37, n. 5, p.653-642, Abr. 2003.
- PITA, N. O. G. et al. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. **Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 40, n. 3, Set. 2004.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768p.
- REIS, M. G. et al. Adultos hipertensos hospitalizados: percepção de gravidade da doença e de qualidade de vida. **Revista Latino-Americana Enfermagem**, São Paulo, v. 9, n. 3, p.51-57, Mai 2001.

RIGOBELLO, C. et al. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 35, n. 1, p.85-90, Jan-Jun 2013.

ROSINI, N. et al. Estudo de prevalência e multiplicidade de fatores de risco cardiovascular em hipertensos do Município de Brusque, SC. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, São Paulo, v. 86, n. 3, Mar. 2006 .

S.B.C. / S.B.H / S.B.N. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivo Brasileiro Cardiologia** 2010; 95(1 supl.1): 1-51

SILVA, P. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010. 1325p.

SIMONETTI, J. P.; et al. Hábitos de saúde e fatores de risco em pacientes hipertensos. **Revista Latino-Americana Enfermagem**, Ribeirão Preto , v. 10, n. 3, Jun 2002 .

TONAZIO, L. et al. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 37, n. 1, p.63-68,Jan./Mar. 2011.

## APÊNDICE

**Apêndice A** - Check List para avaliação dos rótulos segundo RDC 67/2007.

<b>Itens</b>	<b>Contem</b>	<b>Não Contem</b>
<b>Nome do prescritor</b>		
<b>Nome do paciente</b>		
<b>Número de registro da formulação no Livro de Receituário</b>		
<b>Data da manipulação</b>		
<b>Prazo de validade</b>		
<b>Componentes da formulação com respectivas quantidades</b>		
<b>Número de unidades</b>		
<b>Peso ou volume contidos</b>		
<b>Posologia</b>		
<b>Identificação da farmácia</b>		
<b>C.N.P.J</b>		
<b>Endereço completo</b>		
<b>Nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia.</b>		