

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS CONTENDO 50 MG  
DE CETOPROFENO

SARAH LOREN CLAUDIANO DE FREITAS

MANAUS

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

SARAH LOREN CLAUDIANO DE FREITAS

CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS CONTENDO 50 MG  
DE CETOPROFENO

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
ao curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas como  
requisito à obtenção do título Bacharel em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dra. Katia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos Geraldi

MANAUS

2023

SARAH LOREN CLAUDIANO DE FREITAS

CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS CONTENDO 50 MG  
DE CETOPROFENO

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
ao curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas como  
requisito à obtenção do título Bacharel em Ciências Farmacêuticas

Aprovado em 08 de novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Katia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos Geraldi

Universidade Federal do Amazonas

Prof. Dra. Keyla Emanuelle Ramos de Holanda

Universidade Federal do Amazonas

Prof. Dra. Ellen Regina da Costa Paes

Universidade Federal do Amazonas

## DEDICATÓRIA

Dedico a Deus que me permitiu e capacitou a realizar esse trabalho e ao meu pai que investiu e me incentivou durante todos esses anos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor, meu Deus, que me sustentou, capacitou e me fortaleceu para concluir este trabalho e esta graduação.

Aos meus pais, Wellison e Leila, que investiram, incentivaram e deram o suporte nos dias difíceis.

As amigas que o curso me deu, Uly e Fernanda, que estiveram ao meu lado e incentivaram em todos os momentos.

Aos meus amigos da igreja, que me apoiaram, consolaram e ajudaram a chegar até aqui.

Ao meu pastor Tony Félix e minha amiga querida, Bruna Félix pelos incentivos, orações e muitos conselhos.

A Alice e Davi Félix, que são meus pequenos companheiros, que me distraíram e alegraram nos momentos de estresse.

A professora Keyla pelos conselhos e pela ajuda no laboratório.

A minha orientadora Kátia pela paciência em ensinar.

A UFAM, pela oportunidade e pelos ensinamentos de qualidade.

## RESUMO

O cetoprofeno, medicamento de atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais, que inibe as enzimas ciclooxigenase-1 e ciclooxigenase- 2 de forma não seletiva. Pertencente à Classe II da Classificação Biofarmacêutica de fármacos, o que significa que a hidrossolubilidade da molécula no trato gastrointestinal é a etapa limitante do processo de absorção, de forma que a composição da forma farmacêutica deve ser pensada para otimizar a cinética de solubilização do fármaco no meio. As farmácias magistrais produzem os medicamentos de forma individualizada, pela possibilidade de escolha de dose e dos excipientes. Entretanto é necessário um controle de qualidade de suas preparações farmacêuticas para garantir a segurança e efetividade do medicamento manipulado. O controle de qualidade é essencial para a produção de medicamentos, seja essa produção em escala industrial ou em escala magistral, pois garante a segurança e eficácia medicamentosa. O objetivo do trabalho foi avaliar a influência dos excipientes de cápsulas contendo 50 mg de cetoprofeno, realizando o controle do insumo farmacêutico ativo e das cápsulas manipuladas com excipientes diversos. Foram preparados três tipos de excipientes que variavam quanto à composição. As três formulações foram aprovadas no peso médio, apenas duas no doseamento e nenhuma foi aprovada no teste de dissolução. Isso demonstra que a composição do excipiente interfere na velocidade de dissolução de fármacos de Classes II e IV, por isso, é de fundamental importância que as farmácias de manipulação padronizem excipientes validados para a produção de cada fármaco.

Palavras-chaves: anti-inflamatórios não esteroidais; preparações farmacêuticas; segurança; eficácia; excipientes

## ABSTRACT

Ketoprofen, a drug with anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activity, belongs to the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs, which inhibits the enzymes cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in a non-selective way. Belonging to Class II of the Biopharmaceutical Classification of drugs, which means that the water solubility of the molecule in the gastrointestinal tract is the limiting step in the absorption process, so that the composition of the pharmaceutical form must be designed to optimize the solubilization kinetics of the drug in the quite. Master pharmacies produce medicines individually, with the possibility of choosing the dose and excipients. However, quality control of pharmaceutical preparations is necessary to ensure the safety and effectiveness of the compounded medicine. Quality control is essential to produce medicines, whether on an industrial scale or on a master scale, as it guarantees drug safety and efficacy. The objective of the work was to evaluate the influence of excipients in capsules containing 50 mg of ketoprofen, controlling the active pharmaceutical ingredient and capsules manipulated with different excipients. Three types of excipients were prepared, varying in composition. The three formulations were approved in the average weight, only two in the dosage and none were approved in the dissolution test. This demonstrates that the composition of the excipient interferes with the dissolution speed of Class II and IV drugs, therefore, it is of fundamental importance that compounding pharmacies standardize validated excipients to produce each drug.

**KEYWORDS:** non-steroidal anti-inflammatory drugs; pharmaceutical preparations; security; efficiency; excipients; compounding pharmacy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Composição dos excipientes empregados na manipulação de cápsulas de cetoprofeno

Tabela 2 - Doseamento do cetoprofeno (insumo farmacêutico ativo)

Tabela 3 - Peso médio das formulações 1, 2 e 3

Tabela 4 - Teor de cetoprofeno quantificado nos lotes das cápsulas manipuladas, realizado em triplicata.

Tabela 5 - Porcentagem de cetoprofeno dissolvido na cuba após 45 minutos do teste de dissolução.

Figura 1 - Perfil de dissoluções das formulações 1, 2 e 3

## SUMÁRIO

RESUMO.....	10
INTRODUÇÃO .....	11
METODOLOGIA .....	12
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	15
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	19

**CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS CONTENDO 50MG DE  
CETOPROFENO  
QUALITY CONTROL OF COMPUDED CAPSULES CONTAINING 50MG OF KETOPROFEN  
CONTROL DE CALIDAD DE CÁPSULAS MANIPULADAS QUE CONTIENEN 50MG DE  
KETOPROFENO**

**RESUMO**

O cetoprofeno, medicamento de atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais, que inibe as enzimas ciclooxigenase-1 e ciclooxigenase-2 de forma não seletiva. Pertencente à Classe II da Classificação Biofarmacêutica de fármacos, o que significa que a hidrossolubilidade da molécula no trato gastrointestinal é a etapa limitante do processo de absorção, de forma que a composição da forma farmacêutica deve ser pensada para otimizar a cinética de solubilização do fármaco no meio. As farmácias magistrais produzem os medicamentos de forma individualizada, pela possibilidade de escolha de dose e dos excipientes. Entretanto é necessário um controle de qualidade de suas preparações farmacêuticas para garantir a segurança e efetividade do medicamento manipulado. O controle de qualidade é essencial para a produção de medicamentos, seja essa produção em escala industrial ou em escala magistral, pois garante a segurança e eficácia medicamentosa. O objetivo do trabalho foi avaliar a influência dos excipientes de cápsulas contendo 50 mg de cetoprofeno, realizando o controle do insumo farmacêutico ativo e das cápsulas manipuladas com excipientes diversos. Foram preparados três tipos de excipientes que variavam quanto à composição. As três formulações foram aprovadas no peso médio, apenas duas no doseamento e nenhuma foi aprovada no teste de dissolução. Isso demonstra que a composição do excipiente interfere na velocidade de dissolução de fármacos de Classes II e IV, por isso, é de fundamental importância que as farmácias de manipulação padronizem excipientes validados para a produção de cada fármaco.

**PALAVRAS-CHAVE:** anti-inflamatórios não esteroidais; preparações farmacêuticas; segurança; eficácia; excipientes; farmácia de manipulação;

**ABSTRACT**

Ketoprofen, a drug with anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activity, belongs to the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs, which inhibits the enzymes cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in a non-selective way. Belonging to Class II of the Biopharmaceutical Classification of drugs, which means that the water solubility of the molecule in the gastrointestinal tract is the limiting step in the absorption process, so that the composition of the pharmaceutical form must be designed to optimize the solubilization kinetics of the drug in the quite. Master pharmacies produce medicines individually, with the possibility of choosing the dose and excipients. However, quality control of pharmaceutical preparations is necessary to ensure the safety and effectiveness of the compounded medicine. Quality control is essential to produce medicines, whether on an industrial scale or on a master scale, as it guarantees drug safety and efficacy. The objective of the work was to evaluate the influence of excipients in capsules containing 50 mg of ketoprofen, controlling the active pharmaceutical ingredient and capsules manipulated with different excipients. Three types of excipients were prepared, varying in composition. The three formulations were approved in the average weight, only two in the dosage and none were approved in the dissolution test. This demonstrates that the composition of the excipient interferes with the dissolution speed of Class II and IV drugs, therefore, it is of fundamental importance that compounding pharmacies standardize validated excipients to produce each drug.

**KEYWORDS:** non-steroidal anti-inflammatory drugs; pharmaceutical preparations; security; efficiency; excipients; compounding pharmacy.

**RESUMEN**

Ketoprofeno, un fármaco con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, pertenece a la clase de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que inhibe las enzimas ciclooxigenasa-1 y

ciclooxigenasa-2 de forma no selectiva. Pertenece a la Clase II de la Clasificación Biofarmacéutica de fármacos, lo que significa que la solubilidad en agua de la molécula en el tracto gastrointestinal es el paso limitante en el proceso de absorción, por lo que la composición de la forma farmacéutica debe diseñarse para optimizar la cinética de solubilización de la droga en la tranquilidad. Las farmacias maestras producen medicamentos de forma individual, con posibilidad de elegir la dosis y los excipientes. Sin embargo, el control de calidad de las preparaciones farmacéuticas es necesario para garantizar la seguridad y eficacia del medicamento compuesto. El control de calidad es fundamental para la producción de medicamentos, ya sea a escala industrial o a escala maestra, ya que garantiza la seguridad y eficacia de los medicamentos. El objetivo del trabajo fue evaluar la influencia de los excipientes en cápsulas que contienen 50 mg de ketoprofeno, controlando el ingrediente farmacéutico activo y cápsulas manipuladas con diferentes excipientes. Se prepararon tres tipos de excipientes, de diferente composición. Las tres formulaciones fueron aprobadas en el peso promedio, sólo dos en la dosificación y ninguna fue aprobada en la prueba de disolución. Esto demuestra que la composición del excipiente interfiere con la velocidad de disolución de los medicamentos de Clase II y IV, por lo que es de fundamental importancia que las farmacias preparadoras estandaricen excipientes validados para la producción de cada medicamento.

**PALABRAS-CLAVE:** fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; preparaciones farmacéuticas; seguridad; eficiencia; excipientes; farmacia de manipulación;

## INTRODUÇÃO

O cetoprofeno é um fármaco que pertence a classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e seu mecanismo de ação se dá pelo bloqueio das cicloxigenases (COX) que resulta no decréscimo das prostaglandinas pró-inflamatórias, mas, também, mostra bloquear a lipoxigenase (1)(2)(3) além disso, é um inibidor da bradicinina. Todos esses mecanismos fazem com que o cetoprofeno seja um anti-inflamatório amplamente utilizado, pois sua atividade anti-inflamatória é alta(4). Além de suas atividades anti-inflamatórias, o cetoprofeno possui atividade analgésica e antipirética e por isso é utilizado no tratamento de doenças como a osteoartrite, artrite reumatoide, GOTA, além de outras inflamações e dores agudas. O fármaco também se mostrou eficaz para o tratamento de outras doenças, como as gastrointestinais, potencial para tratamento de doença hepática gordurosa não alcoólica, entre outras (2)(5)(6)Com relação ao Sistema de Classificação Biofarmacêutica o cetoprofeno é um fármaco da Classe II, ou seja, baixa solubilidade em água e alta permeabilidade (7).

As farmácias de manipulação ou farmácias magistrais permitem um tratamento individualizado do paciente pois permite a alteração de um medicamento para que melhor se adeque as necessidades do paciente (8)(9). Por exemplo, manipular fármacos em doses indisponíveis no mercado, ou alterar forma farmacêutica para melhor atender um paciente pediátrico, geriátrico ou com alguma necessidade única (10).

Devido à ampliação da atuação da Farmácia Magistral, é necessário maior controle dos seus produtos para garantir a segurança e eficácia para o paciente(8). Por isso, para uma formulação adequada, é necessário tanto o controle de qualidade das matérias primas (11) como a avaliação da relação dos excipientes com os princípios ativos, para garantia de que não haverá interações que prejudiquem a efetividade do fármaco. Além da escolha adequada de excipientes, o controle de qualidade do produto também é essencial para garantir a segurança do paciente.(12)(13).

Os excipientes nas formulações são importantes por diversas razões, eles auxiliam a proteger a estabilidade do princípio ativo, além de aprimorar sua biodisponibilidade, e podem ajudar a melhorar a adesão, a segurança e a efetividade do medicamento (14). Esses excipientes podem interferir nas etapas de desintegração, dissolução e estabilidade(15) (16). Por isso para o planejamento da formulação é necessário o estudo da qualidade, tanto do princípio ativo como dos excipientes possivelmente utilizados(17).

O controle de qualidade são operações que buscam verificar se as matérias-primas e produtos estão de acordo com as especificações dispostas na legislação sanitária, que, no caso de medicamentos, devem estar em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (18) e com a RDC nº 67 de 2007 da ANVISA que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. O controle de qualidade é essencial na produção de medicamentos para garantir, tanto para o paciente quanto para o profissional da saúde, que o medicamento irá cumprir sua função de forma segura(19). No entanto, as farmácias magistrais encontram dificuldades em realizar o controle de qualidade de forma adequada e conforme o requerido na legislação, tais como dificuldades financeiras e em recursos humanos, o que pode vir a ser um problema para a estabilidade, qualidade e segurança do medicamento(13).

Tendo em vista que as farmácias de manipulação possuem a liberdade de criar suas formulações de manipulados e muitas são as fórmulas e combinações de excipientes utilizados, levando em conta também que Amaral e seus colaboradores (12) mostraram como muitas farmácias de manipulação tem errado nas escolhas de seus excipientes e isso afeta completamente a segurança do paciente além das dificuldades que as farmácias magistrais enfrentam em realizar o controle de qualidade, se faz necessário a avaliação da funcionalidade de excipientes na manipulação de cápsulas de cetoprofeno, visando a garantia de efetividade do medicamento.

Diante disso, o objetivo do estudo foi avaliar a influência dos excipientes em três formulações de cetoprofeno em cápsulas contendo 50 mg do fármaco. Para tanto, foi preparado um excipiente com diluente hidrofóbico (talco, celulose microcristalina e estearato de magnésio), outro com diluente hidrofílico (amido e estearato de magnésio) e o terceiro com diluente hidrofílico acrescido de adjuvantes para acelerar a dissolução (amido, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e croscarmelose sódica).

## **METODOLOGIA**

As cápsulas contendo 50 mg de cetoprofeno foram manipuladas em lotes de 60 cápsulas no Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas (LCQF/FCF/UFAM). O insumo cetoprofeno foi adquirido por meio de doação do laboratório Cristália (Lote:31255). Os equipamentos utilizados nas análises foram: Balança Analítica EVEN BL-220AB-BI (EUA); Espectrofotômetro UV EVEN IL-592 (EUA); Desintegrador NOVA ÉTICA NE-3007 (Brasil) e aparelho de teste de dissolução NOVA ÉTICA 299/6 (Brasil); pHmetro digital DEL LAB DL- PH.

### Identificação do insumo farmacêutico ativo

De acordo com a Farmacopeia Brasileira(18) preparou-se uma solução de cetoprofeno a 1% usando 0,1g de cetoprofeno e 10 mL álcool etílico. A partir dessa solução preparou-se uma diluição a 0,1% de cetoprofeno, usando 1 mL da solução a 1% e 10 mL de álcool etílico. Então, com 1 mL dessa solução e mais 10 mL de álcool etílico fez-se uma solução a 0,01% e com 1 mL dessa solução foi completado um balão de 10 mL resultando em uma solução a 0,001%. Essa solução foi submetida a leitura no espectrofotômetro de absorção UV/Vis a 255 nm. Para o critério de aceitação, a absorvância obtida deve variar entre 0,615 e 0,680.

### Teste de doseamento do insumo farmacêutico ativo

Utilizando o método potenciométrico segundo a Farmacopeia Brasileira(18), em triplicata, foi pesado 0,2g de cetoprofeno previamente dessecado e acrescentou-se 25 mL de álcool etílico e 25 mL de água destilada. Essa solução foi titulada ponteciometricamente com NaOH 0,1 M SV. Para o critério de aceitação, contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de cetoprofeno, em relação à substância dessecada.

### Preparação das cápsulas de cetoprofeno

Foram preparados três lotes de cápsulas, cada um contendo 60 unidades, variando a composição do excipiente empregado em cada lote, conforme demonstra a Tabela 1, sendo que todas as formulações teriam 50 mg de cetoprofeno.

Tabela 1 – Composição dos excipientes empregados na manipulação de cápsulas contendo 50 mg cetoprofeno cada cápsula

Excipientes	% Formulação 1	% Formulação 2	% Formulação 3
Estearato de magnésio	0,5	0,5	0,5
Lauril Sulfato de Sódio			1
Croscarmelose Sódica			10
Talco	30		
Celulose Microcristalina	qsp 100g		
Amido		qsp 100g	qsp 100g

Fonte: Autor (2023)

A densidade aparente do cetoprofeno e dos seus excipientes foram determinadas e utilizadas para o cálculo das massas de excipiente a serem pesadas em cada formulação. Os pós de fármaco e excipiente foram pesados e misturados no grau com auxílio do pistilo pelo método da diluição geométrica e encapsulados em encapsuladoras manuais pelo método de enchimento. As cápsulas finalizadas foram armazenadas em potes de polietileno opaco, com cápsula dessecante e algodão sanitizado.

### **Determinação de peso médio**

A determinação do peso médio foi realizada pelo método destrutivo da Farmacopeia Brasileira(18) foram pesadas individualmente 20 cápsulas de cada formulação em balança analítica, então foi retirado o conteúdo e pesado as cápsulas vazias individualmente. O peso do conteúdo foi calculado através da subtração dos valores de cada capsula cheia pela sua respectiva cápsula vazia. Para o critério de aceitação, pode se tolerar não mais que duas unidades de cápsulas acima ou abaixo do intervalo permitido (média  $\pm$  10%), porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (média  $\pm$  20%).

### **Teste de doseamento**

Seguindo a Farmacopeia Britânica(20), com adaptações, com o conteúdo de 20 cápsulas abertas, foi pesada quantidade de pó equivalente a 0,1g de cetoprofeno e adicionado 30 mL de metanol (MeOH) a 75% e foi agitado com auxílio de um agitador magnético por 10 minutos. O conteúdo foi então transferido para um balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com metanol. Uma alíquota de 0,5 mL do sobrenadante foi transferida para um balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com metanol. Outra alíquota de 0,5 mL foi retirada e adicionada ao balão de 10 mL e completou-se o volume com metanol. O ensaio foi feito em triplicata. As diluições foram levadas para leitura no espectrofotômetro de UV no comprimento de onda de 255nm. Segundo o Compêndio Britânico(20), a quantidade de cetoprofeno pode ser calculada assumindo que 662 é a absorvância de uma solução de cetoprofeno a 1%. Para o critério de aceitação, as cápsulas contêm entre 92,5% e 107,5% de cetoprofeno, em relação à quantidade declarada no rótulo.

### **Teste de desintegração**

Realizado de acordo com a Farmacopeia Brasileira(18), uma vez que a Farmacopeia Britânica (20) não exige esse ensaio na sua monografia de cápsulas de cetoprofeno. Para esse teste, 6 cápsulas de cada formulação foram colocadas nos tubos das cestas, sem a presença de discos, e foram submetidas à agitação de água destilada a 37°C por 45 minutos. Para o critério de aceitação, ao final do tempo especificado, todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando, na tela dos tubos, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

### **Teste de dissolução**

O teste de dissolução foi feito de acordo com a Farmacopeia Britânica (20). Cada cuba do dissolutor foi preenchida com 900mL de tampão fosfato pH 7,5, que foram climatizadas à temperatura 37°C e agitadas à 50 rpm com o aparato II (pás). O teste teve início com a imersão das cápsulas e, após 45 minutos, foi retirada uma alíquota de cada uma das 6 cubas para quantificação do fármaco no espectrofotômetro UV/Vis no comprimento de onda 260nm. A quantidade de cetoprofeno pode ser calculada assumindo que 662 é a absorvância de uma solução de cetoprofeno a 1%. Para o critério de aceitação, no primeiro estágio (n=6), cada cápsula deve ter dissolvido Q+5% (onde Q representa a quantidade declarada de fármaco); no segundo estágio (n=12), a média das cápsulas é igual ou maior que Q, e nenhum valor individual é menor que Q-15%; e no terceiro estágio (n=24), a média das

cápsulas é igual ou maior que Q, não mais do que 2 unidades apresentam valor menor que Q-15%, e nenhuma unidade apresenta valor menor que Q-25%.

#### **Perfil de Dissolução**

Para a construção das curvas do perfil de dissolução, no software Excel, o ensaio foi conduzido da mesma forma que o teste de dissolução, exceto que houve a retirada de alíquotas de 5mL nos tempos de 5, 10, 15, 30 e 45 minutos (o mesmo volume foi repostado de solução tampão fosfato pH 7,5).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **Controle de qualidade do fármaco insumo farmacêutico ativo**

A identidade do cetoprofeno foi confirmada no teste para identificação em espectrofotômetro de UV, que apresentou uma absorbância de 0,655, dentro do preconizado pela Farmacopeia Brasileira(18) que admite resultados entre 0,615 e 0,680.

Tabela 2 – Doseamento do cetoprofeno (insumo farmacêutico ativo)

<b>CETOPROFENO</b>			
<b>Massa Pesada (g)</b>	<b>Volume gasto (mL)</b>	<b>Massa calculada (g)</b>	<b>% de Cetoprofeno</b>
0,203	9,1	0,201	98,8
0,205	9,0	0,199	97,0
0,205	9,7	0,214	104,6
<b>MÉDIA</b>			<b>100,2</b>

Fonte: Autor (2023)

Segundo a Farmacopeia Brasileira(18), o teor de cetoprofeno na matéria-prima deve estar na faixa de 98,5% e 101,0%. Sendo assim, o fármaco foi considerado aprovado, uma vez que o teor médio da triplicata (100,2%) (Tabela 2) encontra-se dentro dessa faixa.

#### **Controle de qualidade das cápsulas manipuladas**

Foram feitas três tipos de mistura de excipientes: (1) excipiente com celulose microcristalina (diluyente hidrofílico), estearato de magnésio e talco (diluyente hidrofóbico), porém a celulose microcristalina apesar de mais utilizada é um diluyente mais custoso financeiramente(12), então foi feito o (2) excipiente amido (diluyente hidrofílico) e estearato de magnésio e (3) excipiente com amido (diluyente hidrofílico), acrescido de lauril sulfato de sódio (agente molhante), estearato de magnésio e

croscarmelose sódica (superdesintegrante), que são recomendados para situações em que se faz necessário otimizar a dissolução do fármaco. O amido, também é muito utilizado juntamente da celulose microcristalina e da lactose, mas o amido é mais barato que a celulose microcristalina, não é incompatível com outros fármacos (12) além disso, não tem a questão da intolerância alimentar como a lactose.

Apesar das cápsulas terem sido manipuladas por processo magistral, a determinação do peso médio foi realizada pelo método destrutivo da Farmacopeia Brasileira(18) aplicado à cápsulas obtidas pelo processo industrial, por se tratar de um teste mais rigoroso. No teste do peso médio, todas as formulações foram aprovadas, mostrando eficiência da técnica de manipulação (Tabela 3), uma vez que nenhuma cápsula se apresentou fora do intervalo de  $\pm 7,5\%$ . Apesar de ser um teste relativamente simples, este tem muita relevância na avaliação da qualidade, especialmente em Farmácias de Manipulação. Segundo o trabalho de Barros et al (21), das quatro farmácias analisadas, apenas uma reprovou no ensaio de peso médio e Barbosa et al (22) percebeu que das sete analisadas, apenas uma reprovou nesse ensaio. Maciel et al (23) observou que das três farmácias magistrais analisadas todas foram aprovadas com relação ao peso médio. Foi percebido então, que com relação a peso médio, as farmácias magistrais costumam está conforme o requerido, mostrando eficácia no encapsulamento da fórmula.

Tabela 3 – Peso médio das formulações 1, 2 e 3

<b>Formulação</b>	<b>Média</b>	<b>Limite de Variação</b>	<b>Menor Peso</b>	<b>Maior Peso</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Coefficiente de Variação</b>
1	0,152	0,137 - 0,170	0,134	0,162	0,0068	4,5
2	0,182	0,164 - 0,200	0,176	0,190	0,0034	1,9
3	0,182	0,136 - 1,70	0,140	0,157	0,0040	2,2

Fonte: Autor (2023)

Como observado no Tabela 4, as formulações 1 e 2 foram aprovadas no teste de doseamento das cápsulas, enquanto a formulação 3 foi reprovada no ensaio de doseamento, pois os teores médios obtidos estavam abaixo do intervalo preconizado pela Farmacopeia Britânica (20), que é de 92,5% a 107,5%.

Tabela 4 – Teor de cetoprofeno quantificado nos lotes das cápsulas manipuladas, realizado em triplicata.

Amostra	Replicata			
	1	2	3	Média ± Desvio Padrão
1	96,7	100,6	97,9	98,4 ± 2,0
2	82,5	113,9	82,8	93,1 ± 18,1
3	85,2	78,9	79,5	81,2 ± 3,5

Fonte: Autor (2023)

A substituição da celulose microcristalina por amido na formulação 2 mostrou, ainda, que o amido não interfere na extração do fármaco durante a técnica de doseamento, e foi aprovado. Já a formulação 3, que continha agentes molhante e desintegrante necessários garantir a dissolução do cetoprofeno, foi reprovada. Estudo de Barbosa et al. (22) mostrou que cápsulas de furosemida provenientes de farmácia de manipulação, preparadas com excipiente composto apenas por lactose e celulose microcristalina, não foram aprovadas no doseamento. Barros et al. (21) fez o teste com formulações provenientes de farmácias magistrais e das quatro amostras submetidas ao ensaio todas foram reprovadas, revelando os desvios de qualidade que as farmácias de manipulação estão suscetíveis quando não realizam periódicos controles de qualidade.

O teste de desintegração com as formulações 2 e 3 mostrou a desintegração completa das cápsulas em 11 minutos de teste, a formulação 1 não foi submetida ao teste de desintegração pois não era um requisito da Farmacopeia Britânica (20), foi feito o ensaio para a formulação 2 e 3 devido a dificuldades no controle de qualidade de outras formulações que estavam sendo testadas.

No teste de dissolução do cetoprofeno a partir das cápsulas manipuladas, a Farmacopeia Britânica (20) utiliza como critério para aceitação, na primeira etapa do ensaio de dissolução de dissolução que cada uma das 6 unidades testadas não pode ser menos que Q+5%, sendo Q a quantidade de cetoprofeno dissolvida expressa em porcentagem do conteúdo rotulado. Dessa forma, nenhum lote aprova diretamente no primeiro estágio do teste (Tabela 5), sendo necessário partir para o Estágio 2.

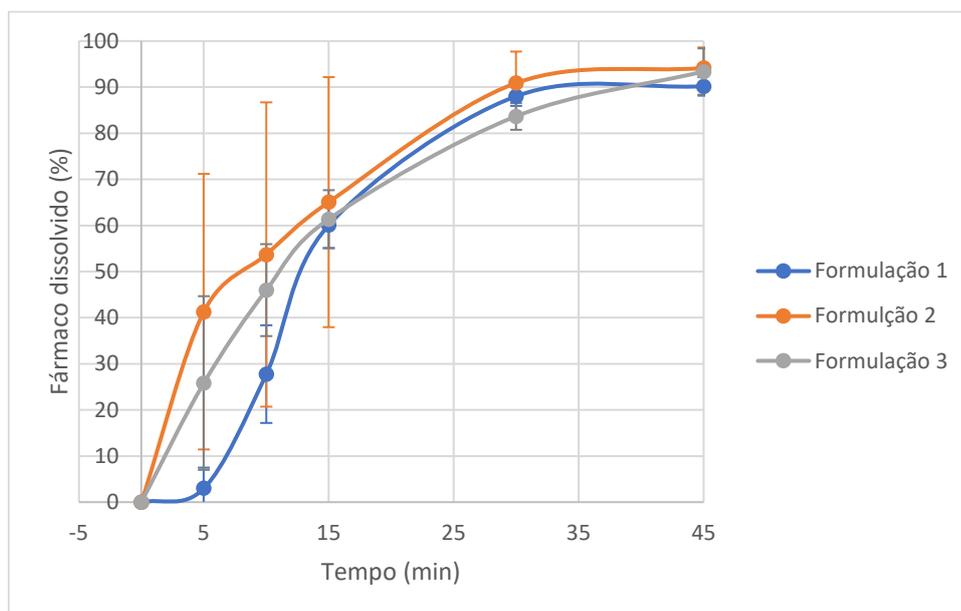
Tabela 5 – Porcentagem de cetoprofeno dissolvido na cuba após 45 minutos do teste de dissolução.

Formulação	% dissolvido na cuba					
	Replicata					
	1	2	3	4	5	6
1	103,1	93,3	94,9	94,9	94,9	92,7
2	90,8	99,2	92,4	91,9	100,6	73,4
3	96,3	96,3	87,6	101,4	94,9	98,4

Fonte: Autor (2023)

Com relação ao perfil de dissolução, foi observado que o melhor excipiente foi o 2, contendo estearato de magnésio e amido, ele obteve a maior concentração de fármaco ao final do tempo, além de que observa-se no início da curva que a formulação 2 teve uma dissolução mais rápida desde o início, com cinco minutos de dissolução 40% do fármaco já havia sido dissolvido enquanto na formulação 3 aproximadamente 25% havia sido dissolvida e na formulação 1 apenas 3% foi dissolvida, para uma cápsula de liberação imediata a formulação 2 se torna mais vantajosa, pois se ela se dissolver mais rápido o efeito do medicamento será mais rápido.

Figura 1 – Perfil de dissoluções das formulações 1, 2 e 3



Fonte: Autor (2023)

De acordo com a figura 1, a formulação 3, que era a formulação com mais adjuvantes adicionados (molhante e desintegrante) para melhorar a dissolução de fármacos de classe 2 (12), aparentemente não apresentou perfil de dissolução superior à formulação 2, que era uma cápsula mais simples, contendo apenas estearato de magnésio e amido. Entretanto, os desvios padrões da curva de dissolução da formulação 2 são maiores que os da formulação 3, mostrando que o excipiente 3 pode ter um comportamento mais previsível do que o excipiente 2.

Barbosa et al. (22), mostrou que a maioria das cápsulas provenientes de farmácia de manipulação testada em sua análise foram reprovadas no teste de dissolução. Mostrando uma falha da farmácia de manipulação com suas formulações. Silva et al. (24) realizou ensaios de perfil de dissolução com cápsulas de cetoprofeno e mostrou a influência dos excipientes no perfil de dissolução de cada um.

## CONSIDERAÇÕES

Diante dos resultados apresentados foi possível perceber a influência que os excipientes têm no comportamento do fármaco podendo levar a inefetividade do fármaco, os excipientes utilizados

influenciaram na piora da dissolução das formulações e até no doseamento, no caso da formulação 3. Por isso, é imprescindível que as farmácias de manipulação reavaliem seus excipientes de forma a otimizar suas formulações com excipientes que não influenciem de maneira negativa nos processos de dissolução do princípio ativo. Neste estudo ficou claro que excipientes que são muito utilizados e comuns ainda sim contribuíram de forma negativa na formulação. É importante realizar outros ensaios com outras formulações buscando a melhora da interação fármaco e excipiente de forma a otimizar sua efetividade, visto que, apesar das diversas formulações, nenhuma foi aprovada na primeira etapa do teste de dissolução.

#### REFERÊNCIAS

1. Kantor TG. Ketoprofen: A Review of Its Pharmacologic and Clinical Properties. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1986;6(3):93–102.
2. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M, Colombo M, Fischer F, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Dolore e ketoprofene: quale ruolo nella pratica clinica?* Vol. 62, *Reumatismo*. 2010.
3. Belló C, Josiane ;, Schemberger A, Willian ;, Machado M, Fernandes D, et al. O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2015;36(1):123–9.
4. Williams RL, Upton RA. The Clinical Pharmacology of Ketoprofen. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 1º de dezembro de 1988;28(s1):S13–22. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb05971.x>
5. Kuczyńska J, Nieradko-Iwanicka B. Future prospects of ketoprofen in improving the safety of the gastric mucosa. Vol. 139, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
6. Derry S, Moore RA, Gaskell H, Mcintyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.

7. Shohin IE, Kulinich JI, Ramenskaya G V., Abrahamsson B, Kopp S, Langguth P, et al. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Ketoprofen. Vol. 101, Journal of Pharmaceutical Sciences. John Wiley and Sons Inc.; 2012. p. 3593–603.
8. Bonfilio R, Emerick GL, Netto Júnior A, Regina H, Salgado N. FARMÁCIA MAGISTRAL: SUA IMPORTÂNCIA E SEU PERFIL DE QUALIDADE. Revista Baiana de Saúde Pública. 2010;34(3):653–64.
9. Costa A de S, Silva DDM da, Jesus LC de, Luiz L da C, Batista RT, Bell MJV, et al. A importância da escolha dos excipientes na manipulação de medicamentos / The importance of the choice of excipients in drug manipulation. Brazilian Journal of Health Review. 7 de agosto de 2021;4(4):16659–70.
10. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. Vol. 13, Drugs in R and D. 2013. p. 1–8.
11. Ramos-Martínez B, Alonso-Herreros JM, De Rosales-Cabrera AMM. The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations. Vol. 44, Farmacia Hospitalaria. Grupo Aula Medica S.L.; 2020. p. 32–3.
12. Amaral PA, Federici MR, Sant'Ana JLUC. Análise de excipientes utilizados em cápsulas preparadas em farmácias magistrais. Revista Brasileira Multidisciplinar [Internet]. 2016 [citado 26 de outubro de 2023];19(1):24–30. Disponível em:  
<https://revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/365>
13. Martinelli HK, Castellani AM, Gonçalves JE, Gonçalves RAC. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná. Acta Scientiarum Health Sciences [Internet].

- 2005 [citado 26 de outubro de 2023];2(2):137–43. Disponível em:  
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-485563>
14. Chaudhari SP, Patil PS. Pharmaceutical Excipients: A review. International Journal of Advance in Pharmacy, Biology and Chemistry [Internet]. 2012;1(1):21–34. Disponível em: [www.ijapbc.com](http://www.ijapbc.com)
  15. Panakanti R, Narang AS. Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms. Vol. 29, Pharmaceutical Research. 2012. p. 2639–59.
  16. Narang AS, Desai D, Badawy S. Impact of excipient interactions on solid dosage form stability [Internet]. Vol. 29, Pharmaceutical Research. 2012 [citado 26 de outubro de 2023]. p. 2660–83. Disponível em:  
[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-20206-8\\_5](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-20206-8_5)
  17. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. Journal of Excipients and Food Chemistry [Internet]. 2010 [citado 26 de outubro de 2023];1(3). Disponível em:  
<https://jefc.scholasticahq.com/>
  18. BRASIL. Farmacopeia Brasileira [Internet]. 6º ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, organizador. Vol. 1. Brasília; 2019 [citado 26 de outubro de 2023]. 1–903 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>
  19. Levi L, Walker GC, Pugsley LI. Quality Control of Pharmaceuticals. Canadian Medical Association Journal [Internet]. 1964 [citado 26 de outubro de 2023];91(15):781. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1927659/>
  20. British Pharmacopoeia Commission. Farmacopeia Britânica 2020. 2019.

21. De Barros JC, Soares LSOV, Rodrigues I da SV, Souza MT de S. Controle de qualidade físico-químico das cápsulas de Cetoprofeno produzidas nas farmácias de manipulação de Aracaju/SE / Physico-chemical quality Control f Ketoprofene capsules produced in Aracaju/SE handling pharmacies. Brazilian Journal of Development. 28 de abril de 2022;8(4):31713–30.
22. Barbosa PAE, Rozário RB, de Souza TP, Dos Santos KSCR. Pharmaceutical evaluation of compounded furosemide capsules and excipient performance. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2022 [citado 26 de outubro de 2023];58. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/bjps/a/f7FfDVmMYbnWhbsR958pwxd/>
23. Maciel DM, Marinho MPG, Naziazeno WC de A, Lima RQ de, Silva MT da. CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS DE IBUPROFENO DE FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DE MANAUS – AM / QUALITY CONTROL OF IBUPROPHEN CAPSULES OF MANAUS MANIPULATION PHARMACIES - AM. Brazilian Journal of Development [Internet]. 2020 [citado 26 de outubro de 2023];6(12):95923–31. Disponível em:  
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/21253>
24. Rocha da Silva J, de Oliveira Lemes E, da Silva Vargem D. INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NA DISSOLUÇÃO IN VITRO DOS FÁRMACOS A PARTIR DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS CONTENDO CETOPROFENO 50 MG [Internet]. Vol. XIII, Eletronic Journal of Pharmacy. 2016. Disponível em:  
<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>