



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – ICF
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

NATALY CHRISTINE SOARES GAMA

**EXCIPIENTES PARA MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS: UMA ANÁLISE DA
PRODUÇÃO CIENTÍFICA BRASILEIRA**

MACEIÓ - AL
2024

NATALY CHRISTINE SOARES GAMA

**EXCIPIENTES PARA MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS: UMA ANÁLISE DA
PRODUÇÃO CIENTÍFICA BRASILEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC,
apresentado ao corpo docente do Instituto de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
Federal de Alagoas como requisito necessário
para a obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ticiano Gomes do
Nascimento.

MACEIÓ - AL
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Maceió, 1 de Março de 2024

Declaração

DECLARO, para os devidos fins, que o Trabalho de Conclusão de Curso (modalidade Capítulo) da acadêmica **Nataly Christine Soares Gama**, intitulado “EXCIPIENTES PARA MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS: UMA ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA BRASILEIRA”, produzido por Gama, Nataly Christine Soares; Queiroz, Monique Mendes de; Braz, Raquel Dourado; Santos, Kathylen Vitória Ferreira dos; Nova, Monique Almeida Vila; Silva, Morganna Thinesca Almeida; Barreto, Ighor Costa; Filho, José Marcos Teixeira de Alencar; Nascimento, Ticiano Gomes do; Costa, Salvana Priscylla Manso foi avaliado e aprovado no dia 29 de fevereiro de 2024 na Universidade Federal de Alagoas. O trabalho foi realizado sob orientação da docente: **Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento** e teve como banca examinadora:

TITULARES:

Prof. Dr. Carlos Arthur Cardoso Almeida

Profa. Dra. Eveline Lucena Vasconcelos

Atenciosamente,

Documento assinado digitalmente
gov.br EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO
Data: 01/03/2024 12:54:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro
Coordenadora de TCC – Curso de Farmácia

Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
F233	<p>Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-2134-4 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.344240501</p> <p>1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 615</p>
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

EXCIPIENTES PARA MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS: UMA ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA BRASILEIRA

Data de submissão: 08/12/2023

Data de aceite: 02/01/2024

Nataly Christine Soares Gama

Universidade Federal de Alagoas Maceió
- Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/1100916387104230>

Monique Mendes de Queiroz

Faculdade Irecê
Irecê - Bahia

Raquel Dourado Braz

Faculdade Irecê
Irecê - Bahia

Kathylen Vitória Ferreira dos Santos

Universidade Federal de Alagoas
Maceió - Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/162779002479165>

Monique Almeida Vila Nova

Universidade Federal de Alagoas
Maceió - Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/5876565521304735>

Morganna Thinesca Almeida Silva

Faculdade Irecê
Irecê - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/1370186142096453>

Ighor Costa Barreto

Universidade Federal da Bahia
Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/9976561855244379>

José Marcos Teixeira de Alencar Filho

Faculdade Irecê
Irecê - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/0807801389134684>

Ticiano Gomes do Nascimento

Universidade Federal de Alagoas/ Maceió
- Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/6296388037177344>

Salvana Priscylla Manso Costa

Universidade Federal de Alagoas / Maceió
- Alagoas
<http://lattes.cnpq.br/7558499721074840>

RESUMO: Os excipientes são componentes fundamentais de uma preparação farmacêutica. Apresentam finalidade específica nas formulações. A escolha dessas substâncias, entretanto, deve ser um processo criterioso, pois pode interferir na biodisponibilidade dos fármacos e causar efeitos colaterais. Desta forma, este trabalho teve por objetivo realizar uma análise da produção científica brasileira sobre a padronização de excipientes na manipulação de formas farmacêuticas sólidas. Sendo assim, foi realizada uma revisão narrativa literária por meio dos descritores “excipiente” associado através

do operador booleano “AND” aos seguintes termos: “Padronização” e “manipulação”, indexados no Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e Google acadêmico. Foram obtidos 34 artigos iniciais, onde apenas 16 foram selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e eliminação de um artigo duplicado. Os resultados da pesquisa bibliográfica mostraram que a padronização de excipientes é pouco estudada como também a publicação desse assunto na literatura brasileira não é muito comum. No entanto, constatou-se a predominância de estudos que buscam análise de formulações que tinham algum excipiente em sua formulação e como poderia interferir na biodisponibilidade do fármaco. Foi observado que a escolha correta dos excipientes na manipulação de medicamentos favorece a liberação e absorção de fármacos, sendo de extrema importância para um bom desempenho terapêutico. Conclui-se que os estudos com as formulações padronizadas nas farmácias de manipulação dão suporte e confiabilidade ao processo de produção do medicamento magistral. Porém, evidencia-se a necessidade de estudos futuros que possam contribuir à área explorando variáveis que ainda não foram amplamente abordadas.

PALAVRAS-CHAVE: Formulação, controle de qualidade, padronização de excipientes.

STANDARDIZATION OF EXCIPIENTS FOR ORAL SOLID DRUGS: AN ANALYSIS OF BRAZILIAN SCIENTIFIC PRODUCTION

ABSTRACT: Excipients are fundamental components of a pharmaceutical preparation. They serve a specific purpose in formulations. The choice of these substances, however, must be a careful process, as they can interfere with the bioavailability of drugs and cause side effects. The aim of this study was therefore to carry out an analysis of Brazilian scientific production on the standardization of excipients in the handling of solid pharmaceutical forms. Thus, a narrative literature review was carried out using the descriptors “excipient” associated through the Boolean operator “AND” with the following terms: “standardization” and “manipulation”, indexed in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS), Capes Periodicals (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel) and Google academic. Thirty-four initial articles were obtained, of which only 16 were selected after applying the inclusion and exclusion criteria and eliminating one duplicate article. The results of the bibliographic research showed that the standardization of excipients is little studied and that publication of this subject in Brazilian literature is not very common. However, there was a predominance of studies that sought to analyze formulations that had some excipient in their formulation and how it could interfere with the bioavailability of the drug. It was observed that the correct choice of excipients in the handling of medicines favors the release and absorption of drugs and is extremely important for good therapeutic performance. It can be concluded that studies on standardized formulations in compounding pharmacies provide support and reliability to the production process of master drugs. However, there is a need for future studies that can contribute to the area by exploring variables that have not yet been widely addressed.

KEYWORDS: Formulation, quality control, standardization of excipients.

1 | INTRODUÇÃO

Durante a fase de pré-formulação, os excipientes desenvolvem um papel importante como veículo de condução dos fármacos. A fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, garantindo a estabilidade do medicamento. Antigamente eram vistos apenas como substâncias facilitadoras da administração, estabilizadoras da formulação e usados para assegurar propriedades organolépticas ao produto farmacêutico (BALBANI, 2006; SOUZA, 2009).

No que tange as farmácias magistrais, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 87/2008, que dá novas alterações à RDC 67/2007, preconiza, especificamente, que a utilização de excipientes na manipulação de medicamentos deverá ser embasada com estudos técnicos-científico, e dá aos estabelecimentos diretrizes para a execução das Boas Práticas de Manipulação Farmacêuticas (BPMF) a serem seguidas.

Desta forma, os testes de qualidade dos excipientes precisam ser ampliados à avaliação da sua funcionalidade tecnológica, ou seja, para suas propriedades físicas, físico-químicas e biofarmacêuticas, e sua caracterização necessita ir além dos testes simples de identidade, pureza e concentração, apresentados normalmente nas monografias farmacopeicas (BRASIL, 2008).

Sendo assim, para o alcance de tais objetivos a padronização e a qualificação dos serviços prestados têm sido constantemente exigidos das farmácias magistrais, mediante as inúmeras regulamentações impostas ao setor pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Conselho Federal de Farmácia (CFF) (OKUYAMA, 2010).

Diversos são os estudos publicados, que demonstram que as farmácias de manipulação possuem a capacidade de produção em escala magistral, onde os medicamentos são comprovados para sua segurança e qualidade. Entretanto, são poucos os estudos publicados que tratam da padronização de excipientes para manipulação de ativos específicos. Desta maneira, são necessários mais estudos que possibilitem a padronização tanto de procedimentos relacionados à manipulação, bem como de constituintes das formulações (LIMA, 2015).

Em face da magnitude da situação, este estudo tem por objetivo realizar uma análise da produção científica brasileira sobre a padronização de excipientes para a manipulação de formas farmacêuticas sólidas.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que possui caráter exploratório, descritivo e qualitativo mediante análise e interpretação da produção brasileira científica existente.

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio dos descritores com filtros

de busca avançada, na língua portuguesa, utilizando como termo principal “excipiente” associado através do operador booleano “AND” aos seguintes termos: “padronização” e “manipulação”. As informações foram buscadas em plataformas online, no período de março a maio de 2023 e as bases de dados utilizadas foram Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Os dados coletados para a seleção dos artigos analisados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: utilizando-se os termos delimitadores de pesquisa, como descritores para o levantamento de dados de trabalhos científicos completos (artigos, monografias, teses e dissertações), apenas da língua portuguesa e de nacionalidade brasileira, disponibilidade do material gratuitamente, data de publicação dos últimos 5 anos, estar de acordo com os objetivos e a pergunta norteadora, ter resumo completo na base de dados, cujo objeto de estudo seja de interesse desta revisão narrativa.

Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, todos os trabalhos que constam duplicados ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, trabalhos que não estavam disponíveis integralmente nas bases de dados e trabalhos anteriores a 2018. Os demais artigos foram excluídos que não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática.

A extração de dados foi realizada através de uma síntese dos artigos selecionados pelos critérios de inclusão, almejando a conclusão dos objetivos propostos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos 34 artigos (Tabela 1) que possuíam os indexadores “Excipientes magistrais” AND “Excipiente farmacêutico magistral” AND “Padronização de excipientes”. Eles foram, então, filtrados para selecionar apenas os artigos que se adequassem ao delineamento escolhido. Dos 34 artigos iniciais, apenas 15 foram selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e eliminação de um artigo duplicado.

Etapa	Descritores/Critérios	Resultados
1ª busca	“Excipientes magistrais” “Excipiente farmacêutico magistral” “Padronização de excipientes”	34 trabalhos
Critérios de inclusão	Trabalhos científicos completos (artigos, monografias, teses e dissertações)	15
Critérios de inclusão	Trabalhos na língua portuguesa	15
Critérios de exclusão	Não disponíveis integralmente nas bases de dados	1
Critérios de exclusão	Não estavam dentro do contexto aborda/ duplicados	18

Tabela 1: Seleção dos artigos

Fonte: Elaborada pelos autores.

A maioria dos trabalhos revisados tinha como finalidade manipulação de formas farmacêuticas sólidas, relevantes a determinados contextos como a padronização de excipientes. Os resultados da pesquisa bibliográfica mostraram a escassez de textos que versam sobre a padronização de excipientes atualizados. Dos 15 trabalhos selecionados, três foram publicados em 2018; seis, no ano de 2019; um, no ano de 2020; três em 2021 e dois artigos publicados em 2022 (Figura 1).

Esses artigos foram, em seguida, categorizados e expostos em um quadro (Quadro 3) com destaque para o autor principal do trabalho e a data de publicação para melhor compreensão dos dados. Foram classificadas, também, o tipo de delineamento do trabalho.

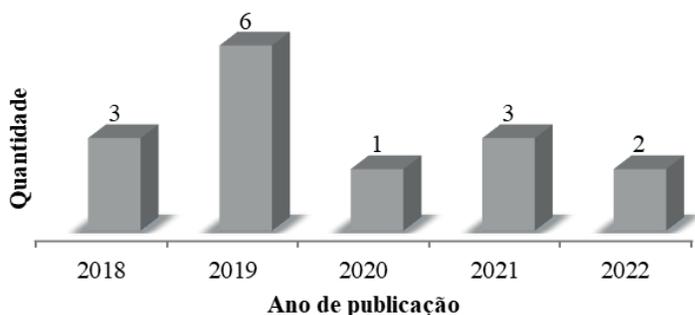


Figura 1: Produção por ano.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Diante dos dados expostos, pode-se dizer que a padronização de excipientes é pouco estudada como também a publicação desse assunto na literatura brasileira não é muito comum. Apesar de não ser possível afirmar o motivo da baixa produção científica, esse resultado sugere como uma contradição entre o que a academia considera interessante e digno de pesquisas e os reais problemas vivenciados pela manipulação/produção de medicamentos. Segundo Matos (2013), para o desenvolvimento de uma formulação é necessário primeiramente que se tenha conhecimento das propriedades físico-químicas dos insumos utilizados. Estes dados servirão de base para o processo de tomada de decisão na formulação.

Por exemplo, como mostrou Tita (2018), que estudou as transições polimórficas e as expansões/contrações dos parâmetros de cela unitária (PCU) de insumos farmacêuticos: espironolactona, lactose monoidratada e lactose anidra, empregando o refinamento sequencial por Rietveld (RSR) em medidas obtidas em diferentes temperaturas.

O refinamento de estruturas cristalinas pelo método de Rietveld (MR) consiste em ajustar um modelo estrutural a uma medida de difração. Os resultados revelam que o MR aplicado a dados de difração de raios X por pó, foi uma poderosa ferramenta para a identificação e quantificação das fases presentes de todos os insumos farmacêuticos

analisados.

TÍTULOS	AUTOR/ANO	TIPO DE TRABALHO
Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno	RETTE E NEVES, 2019.	Artigo original
Qualidade e viabilidade de probióticos comercializados em farmácias de manipulação de Cascavel-PR	SILVA E BENDER, 2021.	Artigo original
Elaboração e Validação de Material Didático para Escolha de Excipientes de Cápsulas Preparadas Magistralmente	GEMEINDER, <i>et al.</i> , 2021.	Artigo original
Influência dos processos de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de nimesulida de 100mg	SILVA, <i>et al.</i> , 2022.	Artigo original
Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir	GOMES, <i>et al.</i> , 2021.	Artigo original
Controle de qualidade de cápsulas manipuladas contendo atorvastatina cálcica: qualidade de cápsulas de atorvastatina cálcica.	GOMES, <i>et al.</i> , 2020.	Artigo original
Avaliação da qualidade físico-química de nifedipino cápsulas manipuladas em farmácias.	ARAUJO E CARNEIRO, 2018.	Artigo original
Estudo do perfil de dissolução de cápsulas magistrais de amoxicilina	COSTA, <i>et al.</i> , 2019.	Artigo original
Descrição de excipientes presentes em medicamentos antimicrobianos de diferentes marcas comerciais	NASCIMENTO, <i>et al.</i> , 2019.	Artigo original
Estudos de pré-formulação, desenvolvimento analítico e avaliação da qualidade de cápsulas de acetato de fludrocortisona, acetato de cortisona e hidrocortisona base	ESPÓSITO, 2018.	Tese
Estudo comparativo de quatro métodos farmacotécnicos para preenchimento de cápsulas gelatinosas rígidas	MORENO E ABREU, 2019.	Artigo original
Sistema e banco de dados usado para predição de incompatibilidade entre excipientes	COSTA E SEIXAS, 2022.	TCC
Padronização da droga vegetal e insumo farmacêutico ativo de <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville com ação antimicrobiana.	FURTADO, 2019.	Tese
Qualificação de fornecedores em um laboratório farmacêutico oficial (LFO)	GAMBARRA, 2019.	Dissertação
Refinamento sequencial e paramétrico pelo método de Rietveld: aplicação na caracterização de fármacos e excipientes	TITA, 2018.	Tese

Quadro 3 – Síntese dos trabalhos selecionados para a revisão.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Em virtude disto, o polimorfismo é considerado um parâmetro fundamental na fabricação de um medicamento porque a obtenção de um fármaco sob uma ou outra forma cristalina implica nas propriedades físico-químicas desta substância as quais irão afetar diretamente a sua biodisponibilidade (BRANDÃO, 2006).

Os materiais, excipientes ou insumos farmacêuticos ativos (IFA), têm grande atuação na qualidade do produto final, onde a qualidade e adequadas proporções dos insumos são necessárias para que o medicamento atenda às especificações e tenha bom desempenho (MATOS, 2013).

Madureira (2017) relata que esta etapa se inicia na produção do insumo farmacêutico, contemplando a seleção destes e das empresas que os fornecerão. Estas aquisições de

insumos são o ponto de partida para-se obter o desempenho esperado do produto pelas empresas. Para além de outras vantagens, a seleção de fornecedores é importante para a manutenção dos níveis de qualidade do produto.

Sendo assim, Gambarra (2019), avaliou o programa de qualificação de fornecedores pré-existente em um Laboratório Farmacêutico Oficial (LFO). Desta forma, o LFO desenvolveu e implementou três processos distintos, que juntos permitiram a realização de qualificação de fornecedores, onde a seleção destes é realizada através dos processos de padronização de materiais ou de pré-qualificação de fornecedores e fabricantes. Concluída a seleção, iniciou-se qualificação das empresas, utilizando como critérios de avaliação as normas de BPF. Os resultados indicaram a diminuição de amostras para análise do controle de qualidade, trazendo benefícios à instituição e atende tanto às normas de BPF.

Neste mesmo cenário, Rett e colaboradores. (2019) por sua vez, trazem uma análise do efeito de diferentes tipos e quantidades de excipientes no perfil de dissolução de cápsulas de naproxeno. Foram utilizadas 4 fórmulas manipuladas de naproxeno na concentração de 250 mg. Foram avaliadas 6 unidades de cada formulação no teste de dissolução, em tampão fosfato pH 7,4 (900mL), aparato pá + sinker, 50 rpm, em 6 diferentes tempos de coleta, com leitura das amostras obtidas em 332 nm. Após análise, todas as formulações estavam dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopeia, sendo que a formulação 1 constatou um melhor custo-benefício em comparação às outras formulações e melhor perfil de dissolução do naproxeno.

Por serem classe II, as formulações de naproxeno devem apresentar, em sua constituição, excipientes que possam auxiliar a etapa da solubilização do fármaco. Desta forma, durante o processo de desenvolvimento da formulação farmacêutica, é de extrema importância que se escolha o adjuvante farmacotécnico mais apropriado e realize o teste de perfil/ensaio de dissolução para o conhecimento do efeito destes excipientes na liberação do fármaco, assim como garantir sua estabilidade, qualidade e equivalência farmacêutica (RETT et al., 2019).

Sendo assim, a escolha dessas substâncias deve ser um processo criterioso, pois pode interferir na biodisponibilidade dos fármacos e causar efeitos colaterais. Baseado nisto, Gemeinder e colaboradores (2021) elaboraram e validaram um material educativo para auxiliar os farmacêuticos na escolha dos excipientes adequados para a preparação de cápsulas magistrais. Com o auxílio de um painel de especialistas da área de farmacotécnica, foi produzido um material educativo validado, alcançando o índice de 70% de concordância proposto no estudo, e as sugestões consideradas pertinentes foram incorporadas ao material educativo, contendo importantes informações para a escolha de excipientes de cápsulas preparadas magistralmente, Portanto, o material educativo produzido pode representar um recurso importante para ser utilizado em atividades de formação continuada de profissionais que trabalham em farmácias de manipulação.

Neste sentido, um estudo desenvolvido por Silva e colaboradores (2021) avaliaram

a qualidade das cápsulas manipuladas com probióticos, bem como verificaram a viabilidade dos microrganismos em três farmácias magistrais, identificadas de 1- 3, da cidade de Cascavel-PR. O peso médio estava de acordo com os parâmetros em todas as 3 farmácias. Apenas a farmácia 2 apresentou rotulagem conforme a legislação, mas uma das matérias-primas estava vencida. Já a viabilidade celular, houve alterações na repetição e entre as farmácias. De forma geral as farmácias magistrais não atenderam a todos os critérios descritos na legislação, o mesmo acontece quando verificado a viabilidade dos probióticos encapsulados. Assim, mostrou que não há um forte controle de qualidade rigoroso quanto à manipulação de cápsulas contendo probiótico, comprometendo o produto final. Dessa forma, se torna necessário padronizar estes produtos segundo sua concentração, prazo de validade e excipientes utilizados, de modo a garantir o melhor tratamento para o paciente.

De modo semelhante, Gomes e colaboradores (2020) avaliaram a qualidade de cápsulas de Atorvastatina preparadas em farmácias de Divinópolis, Brasil. Todos os lotes foram aprovados em relação à determinação de peso, porém apenas 67 % foram aprovados em relação à UC, embora tenham sido aprovados quanto ao valor de aceitação. Observou-se também que 1/3 dos produtos não apresentou a taxa de dissolução especificada. Isto se deve à composição do excipiente impactando em um perfil de dissolução significativamente mais lento em comparação com os demais.

Resultados semelhantes também foram encontrados por Araújo e colaboradores (2018) que avaliaram a qualidade físico-química das cápsulas contendo nifedipino de seis farmácias localizadas no estado de Mato Grosso/Brasil. Através da avaliação e análises feitas, mostraram que algumas amostras manipuladas não atenderam aos parâmetros propostos, apresentaram porcentagens de liberação abaixo do especificado. Portanto, as cápsulas que foram manipuladas pelas farmácias, não atenderam neste estudo as especificações de controle de qualidade físico-químico recomendadas pela Farmacopéia Brasileira 5ª Ed. Sendo assim, constata-se uma necessidade de revisão dos processos de manipulação e da escolha dos excipientes adequados, a fim de contribuir para uma resposta terapêutica desejada.

Portanto, é possível perceber que a escolha de um excipiente específico juntamente com um procedimento de encapsulamento apropriado apresenta papéis fundamentais para garantir a qualidade de um medicamento.

Outro fator importante, além da padronização dos excipientes, é o processo produtivo de formas farmacêuticas sólidas e processo de mistura utilizado em farmácias magistrais, visto que está entre um dos fatores que comprometem a qualidade e eficácia do medicamento (ANSEL et al., 2007). Por essa razão, os insumos farmacêuticos ativos e inativos devem ser misturados integralmente para assegurar a uniformidade da mistura no preenchimento adequado das cápsulas (FERREIRA, 2011).

Assim, Silva e colaboradores (2022) avaliaram variações de teor de Nimesulida obtido da mistura do fármaco e excipiente diante dos processos de mistura em sacos

plásticos e misturador automático. Os resultados mostraram que o processo de mistura em sacos plásticos demonstrou de forma significativa ser mais eficiente que o do misturador automático, porém as cápsulas obtidas a partir do primeiro processo apresentaram maior variação de peso, porém em conformidade. O teor de fármacos dessas cápsulas se mostrou dentro das especificações preconizadas, com variações consideravelmente baixas, concordando assim com a baixa variação dos pesos médios. O ensaio de dissolução de cápsulas originadas dos dois processos de mistura cumpriu prontamente às especificações determinadas aos comprimidos do fármaco em questão, podendo assim proporcionar aos usuários maior segurança do uso de cápsulas magistrais de Nimesulida de 100mg.

Em outro estudo por Gomes e colaboradores (2021) avaliaram a influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir. Oito misturas de excipientes constituídas por dióxido de silício coloidal, amidoglicolato de sódio, talco farmacêutico, hidroxipropil celulose e celulose microcristalina foram avaliadas quanto à fluxibilidade, onde quatro delas foram selecionadas para compor as formulações de cápsulas por exibirem os menores valores referentes ao Fator de Hausner e ao índice de Carr. Todas as formulações foram aprovadas nos critérios de determinação de peso, no entanto somente as cápsulas contendo aciclovir e mistura com dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina alcançaram a taxa de dissolução especificada. Desta forma, sugere-se que a produção de cápsulas manipuladas contendo aciclovir 400 mg seja realizada usando invólucros de tamanho N°00 com aproximadamente 190 mg de dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina (2, 5:97,5) a fim de auxiliar o escoamento do fármaco, proporcionar uniformidade de peso adequada e alcançar a taxa de dissolução desejada com o intuito de promover uma terapia antiviral efetiva.

Logo, os diferentes excipientes utilizados nas formulações devem ser padronizados de modo a proporcionar uma boa fluidez do material e a garantir o desempenho biofarmacotécnico esperado (AULTON; TAYLOR, 2016).

Ademais, Roseno e colaboradores (2020), avaliaram a qualidade de cápsulas de cálcio de ostras comercializadas via internet. De acordo com o resultado global, todas as amostras apresentaram desvios de qualidade, estando inadequadas para consumo, segundo os padrões de qualidade exigidos. No entanto, para o doseamento, apenas uma amostra atendeu os limites (90 – 110 %), mas não apresentou uniformidade de conteúdo.

Segundo Nunes Junior (2013), alguns sais de cálcio, como carbonato, citrato e cálcio de ostra não possuem boas características de fluxo, o que dificulta o processo de encapsulação, sendo necessário maior cuidado nessa fase, para que a formulação se enquadre nos requisitos preconizados pela Farmacopéia Brasileira. Assim, estes desvios relacionam-se com as deficiências no processo produtivo, ressaltando-se a necessidade de padronização dos procedimentos para a seleção dos excipientes e para a mistura dos pós.

O cálcio de ostras é uma opção para suplementação de cálcio disponível no mercado, sendo a qualidade de suplementos alimentares fundamental para garantir a segurança

do produto. Considerando que a uma grande quantidade disponível de suplementos alimentares, a isenção de registro, e essa falta de fiscalização leva a muitas dessas comercializações de produtos que não atendem ao padrão de qualidade, assim ocorre uma necessidade de fiscalização desses produtos pois são de acesso livre para a população.

Não obstante, dentre os vários fatores capazes de influenciar a biodisponibilidade de um fármaco, entre eles estão os fatores tecnológicos e de formulação, destacam-se as características da substância ativa, a forma farmacêutica, a tecnologia de preparação e a composição quali e quantitativa dos adjuvantes da preparação (PETRY et al., 1998).

No que diz respeito ao processo de manipulação de cápsulas duras em farmácias magistrais podem ocorrer erros de dosagem relacionados a fatores como falta de atenção, deficiência na formação acadêmica ou inexperiência do profissional responsável, podendo resultar em graves consequências para o paciente. As falhas sistêmicas também se mostram relevantes para este processo, incluindo a falta de comunicação entre funcionário e paciente, falta de profissionais, falta ou falha de treinamento dos funcionários, produtos e matérias-primas inadequadas, além dos problemas inerentes ao ambiente como a iluminação e a ventilação (MIASSO et al., 2006; GONÇALVES, 2010).

Por exemplo, Moreno e colaboradores (2019), avaliaram e compararam quatro diferentes métodos de preenchimento de cápsulas adotados com frequência pelas farmácias de manipulação. Os métodos comparados foram o da densidade, o volumétrico, o do nomograma e o volume/massa. Foram obtidas cápsulas contendo 500 mg de goji berry, as quais foram, posteriormente, submetidas à determinação do peso médio. Os resultados mostraram que os métodos não apresentam variação estatisticamente significativa e estão de acordo com as especificações farmacopeicas para peso médio em cápsulas. Portanto, desde que sejam respeitadas as boas práticas de manipulação, os métodos avaliados podem ser adotados pelas farmácias magistrais para o processo de enchimento de cápsulas duras. Sendo assim, é imprescindível garantir que o método de preparo das formas farmacêuticas seja confiável e garantido.

Desta forma, Benatto e colaboradores (2011), afirmam que é fundamental que a farmácia realize treinamentos constantes com os manipuladores, pois diferentes formas de manipulação interferem diretamente no controle de qualidade das cápsulas preparadas. Já para Oliveira e colaboradores (2011) para garantir que o procedimento de manipulação de cápsulas esteja adequado e na dose correta é necessário validar o seu processo. A validação garante que o processo produzirá um produto que cumpre com as especificações pré-definidas e características de qualidade que se encontram sob controle, além de diminuir os riscos de desvio da qualidade.

É sabido que os excipientes são descritos como substâncias inertes que não apresentam ação farmacológica ou efeito toxicológico e, dessa maneira, nunca são levados em consideração quando um paciente apresenta reações adversas. No entanto, segundo Scadding (2009) estes compostos podem afetar diretamente o perfil de segurança dos

medicamentos, podendo ser responsáveis por inúmeros efeitos adversos.

Diante disto, Nascimento e colaboradores (2019), trazem um estudo com foco nos excipientes mais utilizados, realizando uma abordagem quantitativa farmacoepidemiológica transversal de bulas de antimicrobianos de diferentes marcas comerciais. Foi realizada uma análise de 15 medicamentos antimicrobianos selecionados de forma aleatória disponíveis no mercado brasileiro, feita no período de setembro a outubro de 2018, nas formas líquida, sólidas e semissólidas. Ao total foram duas soluções, dois pós, uma pomada, seis comprimidos, três cápsulas e um creme, e em todas as bulas continham os excipientes da formulação. Após análise das bulas, foi constatado os seguintes excipientes, álcool propilenoglicol, manitol, metilparabeno, povidona e propilparabeno, existindo uma possibilidade de provocar uma reação adversa. Sendo assim, é necessário que ocorra o uso racional de medicamentos, para que grupos não sejam expostos a potenciais riscos, tornando fundamental a atuação do profissional farmacêutico.

A pesquisa de Esposito (2018), relata que a forma farmacêutica cápsula de corticosteróides é manipulada em farmácias magistrais e não há descrição em compêndios oficiais e na literatura, de formulação padronizada para manipulação e nem metodologias de análise para os corticosteroides nessa apresentação. Sendo assim, o trabalho objetivou desenvolver formulações padronizadas para forma farmacêutica cápsula de acetato de fludrocortisona, acetato de cortisona e hidrocortisona base.

Primeiramente, foi realizado um planejamento fatorial, após o estudo de compatibilidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) com os excipientes propostos, a fim de selecionar uma formulação de cápsula de cada corticoide através de seu desempenho nos testes. Em seguida, foram desenvolvidas e testadas 16 formulações de cada IFA e desse total, foi otimizada a formulação que apresentou melhor desempenho nos testes preconizados pela Farmacopéia Brasileira para formas farmacêuticas cápsulas.

Com base no doseamento das cápsulas, foi evidenciado o melhor desempenho do excipiente que contém celulose microcristalina: talco farmacêutico para as cápsulas de acetato de fludrocortisona, como diluente. Foi evidenciado também incompatibilidade para os excipientes utilizados nas cápsulas de acetato de fludrocortisona, acetato de cortisona e hidrocortisona base com o lauril sulfato de sódio e entre a lactose e o acetato de cortisona. Porém, apesar deste resultado, com base no princípio da concepção de um medicamento manipulado, as formulações padronizadas devem ser manipuladas para consumo imediato com prazo de uso curto, especialmente para a hidrocortisona base.

Neste sentido, Costa e Seixas (2022), desenvolveram um projeto que visou à estruturação de uma base de dados capaz de auxiliar na criação de inteligências artificiais para, por fim, prever incompatibilidades de componentes sugeridos para uma nova formulação de cosmético ou medicamento. Para isso, foram usadas bases de dados públicas não estruturadas e utilização de webcrafer para estruturar os dados, gerando no final uma base capaz de ser consumida por modelos de aprendizado de máquina, ou

consultada por estudantes e professores das áreas da farmácia.

No que diz respeito aos produtos naturais, Furtado (2019), traz a padronização da droga vegetal e insumo farmacêutico ativo de folhas de *S. adstringens*. As amostras foram coletadas na praia de Jacarapé, em João Pessoa (PB), e iniciou-se o procedimento de tamisação e obter o insumo por nebulização. Posteriormente essas amostras foram submetidas a alguns testes como a caracterização físico-química e um estudo de compatibilidade térmica extrato/excipiente. Foi possível delinear traços cinético, microbiológico, térmico e toxicológico de *S. adstringens*, usando as tecnologias analíticas. Este estudo mostra a importância de serem feitos trabalhos com essa temática, já que existem poucas pesquisas voltadas para essa área, onde se utiliza as folhas como farmacógeno.

É importante que se atente que os medicamentos manipulados não podem ser dispensados em substituição a medicamentos industrializados, sejam de referência, genéricos ou similares. Eles não possuem registro nos órgãos sanitários reguladores e são isentos dos ensaios de aferição ou indicação de intercambialidade (COSTA et al., 2019). Entretanto, os estudos das formulações padronizadas nas farmácias de manipulação devem ser incentivados, de forma a assegurar a qualidade do processo magistral, do produto dispensado e garantir a efetividade na terapia com medicamentos magistrais.

Assim, os dados obtidos nessa revisão de literatura corroboram com o que especialistas da área que alegam importância da escolha correta dos excipientes na manipulação de medicamentos, pois eles podem ser incompatíveis com certos princípios ativos e com isso resultar em um medicamento ineficaz e sem segurança de uso (DE SOUZA COSTA et al., 2021).

Diante do exposto, relatos de desvios da qualidade no setor magistral e questionamentos técnicos regulatórios são apresentados periodicamente. Dentre os mais frequentes encontram-se a associação de fármacos sem a realização de estudos prévios de estabilidade e eficácia terapêutica, a impossibilidade de análise de teor e uniformidade de conteúdo em todas as preparações, ficando o controle de qualidade limitado aos ensaios de descrição do medicamento, aspecto, características organolépticas e peso médio. A própria ANVISA enfatiza a dificuldade do setor magistral em atender aos padrões de qualidade adotados pela atual indústria farmacêutica (FARIAS et al., 2020).

4 | CONCLUSÃO

Por meio de revisão bibliográfica narrativa nos principais periódicos nacionais das áreas de Farmácia e Manipulação, este estudo identificou e analisou relatos de pesquisas sobre o tema padronização de excipientes, publicados no período de 2018 a 2023. Essa revisão permitiu caracterizar a produção científica nacional brasileira sobre a temática, e analisar os enfoques teóricos abordados pelos autores selecionados, os propósitos dos

trabalhos e as metodologias de suas pesquisas, os instrumentos de coleta de dados e procedimentos de análise mais comumente utilizados, entre outros importantes aspectos.

Portanto, a escolha correta dos excipientes na manipulação de medicamentos favorece a liberação e absorção de fármacos, sendo de extrema importância para um bom desempenho terapêutico. Nesse sentido, o perfil de dissolução dos produtos manipulados fornece um indicativo da biodisponibilidade do fármaco, requisito fundamental para garantir a efetividade terapêutica.

Perante os dados apresentados neste estudo, constatou-se uma superioridade em estudos da análise a partir de formulações que tinham algum excipiente em sua formulação e como poderia interferir na biodisponibilidade do fármaco. Os resultados sugerem também uma variedade metodológica, ou seja, a utilização e combinação de variadas técnicas de pesquisa. Conclui-se que os estudos com as formulações padronizadas nas farmácias de manipulação dão suporte e confiabilidade ao processo de produção do medicamento magistral.

Assim, evidencia-se a necessidade de estudos futuros que possam contribuir à área explorando variáveis que ainda não foram amplamente abordadas. É importante, também, que os estudos realizados dialoguem entre si, de forma a proporcionar maior coerência à área, além de impulsionar a produção de dados acerca da padronização de excipientes em farmácias magistrais.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, Jr. L. V. Farmacotécnica – **Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ARAUJO, A. A.; CARNEIRO, W. J. Avaliação da qualidade físico-química de nifedipino cápsulas manipuladas em farmácias. **Revista Panorâmica online**, [S. l.], Revista Panorâmica On-Line. Barra do Garças – MT, Edição Especial, 2018. p. 29 – 46. ISSN – 2238 9210 Disponível em: <https://periodicoscientificos.ufmt.br/revistapanoramica/index.php/revistapanoramica/article/view/833>. Acesso em: 29 maio. 2023.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4ª Ed., Elsevier, 855p, 2016.

BAHIA. **Secretaria da Saúde**. Diretoria de Assistência Farmacêutica. Medicamentos Especializados. [S. l.], 2017 Salvador. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/atencao-a-saude/comofuncionaosus/medicamentos/medicamentos-especializados/>. Acesso em: 16 abr. 2023.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 72, nº 6, 2006.

BENATTO, M. S.; SILVA, G. D. B.; GEMEINDER, A. C. S.; GEMEINDER, J. L. P. **Comparação de diferentes técnicas de manipulação de cápsulas gelatinosas duras**. 2013. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, FACULDADES INTEGRADAS DE OURINHOS (FIO), 12. Anais...2013, Ourinhos, 2013.

fBRANDÃO, A. L. A. Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral. **Revista Racine**, São Paulo, n. 91, mar/abril, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano diretor de vigilância sanitária / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1.ed. – Brasília: Anvisa, 2007.

BRASIL. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias. **Resolução RDC 87, de 21 de novembro de 2008**. Anvisa, Diário Oficial da União de 09/10/2007, p. 58- 59.

BRASIL. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos. **Resolução RDC 67, de 08 de outubro de 2007**. Anvisa, Diário Oficial da União de 09/10/2007, p. 29-58.

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

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA. **A farmácia magistral também é área privativa do farmacêutico**. [S. l.], 27 jan. 2021. Disponível em: <https://www.crf-ba.org.br/a-farmacia-magistral-tambem-e-area-privativa-do-farmacutico/>. Acesso em: 16 abr. 2023.

COSTA, A. S.; SILVA, D. D. M.; JESUS, L. C.; LUIZ, L. C.; BATISTA, R. T.; BELL, M. J. V.; ANJOS, V. C. 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**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 16659–16670, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n4-180. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/34003>. Acesso em: maio 2023.

COSTA, A. L. O.; GONÇALVES, C. A.; FERNANDES, D. A.; REIS, P. K. **Estudo do perfil de dissolução de cápsulas magistrais de amoxicilina**. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 26–32, 2019. Disponível em: <https://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/75>. Acesso em: 29 maio. 2023.

ESPÓSITO, M. C. **Estudos de pré-formulação, desenvolvimento analítico e avaliação da qualidade de cápsulas de acetato de fludrocortisona, acetato de cortisona e hidrocortisona base**. 2018. 174 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2018. Disponível em <<http://bdt.unifalmg.edu.br:8080/handle/tede/1293>>. Acesso em: mai. 2023.

FARIAS, F. F.; HILINSKI, E. G.; MARTINS, V. A. P.; VIEIRA, E. A.; TRUJILLO, L. M. Divergências nas exigências regulatórias para preparações magistrais e medicamentos industrializados. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, 10.14450/2318-9312.v32.e2.a2020.pp128-136, 06/2020. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5D=2618&path%5B%5D=pdf>. Acesso em: mai. 2023.

FERREIRA, A. O. **Guia prático de farmácia magistral**. 3. ed. v. I. 1. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

FURTADO, N. A. O. C. **Padronização da droga vegetal e insumo farmacêutico ativo de Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville com ação antimicrobiana**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/39431>>. Acesso em: mai. 023.

GAMBARRA, M. M. **Qualificação de fornecedores em um laboratório farmacêutico oficial (LFO). 2019. 96f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica** – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. Acesso em: mai. 2023.

GEMEINDER, A. C. S.; CASAGRANDE, V.; PINHEIRO, O. L. Elaboração e validação de material didático para escolha de excipientes de cápsulas preparadas magistralmente: elaboration and validation of teaching material for choosing fillers from capsules masterfully prepared. **Revista Contexto & Saúde**, [S. l.], v. 21, n. 43, p. 128–142, 2021. DOI: 10.21527/2176-7114.2021.43.11467. Disponível em: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/11467>. Acesso em: 29 maio. 2023.

GOMES, A. J. P. S.; ROMANO, K. L.; SILVA, K. C.; CASTRO, W. V. **Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir**. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 34–50, 2021. Disponível em: <https://www.bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/118>. Acesso em: 29 maio. 2023.

GOMES, A. J. P. S.; RIBEIRO, D. S.; SILVA, N. M. Controle de qualidade de cápsulas manipuladas contendo atorvastatina cálcica: qualidade de cápsulas de atorvastatina cálcica. **Colloquium Vitae**. ISSN: 1984-6436, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 59–69, 2020. DOI: 10.5747/cv.2020.v12.n2.v297. Disponível em: <https://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/3496>. Acesso em: 29 maio. 2023.

LIMA, D. M., **Estudo de Excipientes para cápsulas magistrais contendo hidroclorotiazida 25mg e furosemida 40mg** / Danyo Maia Lima. – 2015.

MADUREIRA, B. C. **Estratégias para qualificação de fornecedores na indústria farmacêutica**. 44 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação) - Universidade de Brasília, 2017.

MATOS, A. P. S. **Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas**. Monografia (Graduação) –Instituto de tecnologia em Farmaco – Farmanguinhos. Pós graduação em tecnologias industriais farmacêuticas. Rio de Janeiro, 2013.

MORENO, A. H.; ABREU, M. C. Estudo comparativo de quatro métodos farmacotécnicos para preenchimento de cápsulas gelatinosas rígidas. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, 10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.531, 03/2019. Disponível em < <https://pdfs.semanticscholar.org/a455/210a1b5fa801116204421a81de423b5f5fca.pdf>>. Acesso em: mai. 2023.

NASCIMENTO, J. F.; SANTANA, E. A.; JÚNIOR, A. C. S. S. Excipientes presentes em medicamentos antimicrobianos de diferentes marcas comerciais. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**. Macapá, AP, Ano 2019, v. 2, n. 1, p. 04-11-ISSN 2595-4407. Disponível em< <https://arqcientificosimmes.emnuvens.com.br/abi/article/view/103/71>>. Acesso em: mai. 2023.

OKUYAMA, S. S. K. **Proposta de Padronização para o Preparo de Medicamentos nas Formas Farmacêuticas Semi-Sólidas e Líquidas**. Curitiba, 2010.

OLIVEIRA, A. E.; HOFFMANN, C. L.; COSTA, M. P.; BLOCK, L. C. **Análise e validação do procedimento de manipulação de cápsulas por encapsulamento manual por nivelamento**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 35, n. 1, p. 59-65, 2014.

PETRY, R. D.; SOUZA, T. P.; SILVA, F. A.; HEBERLÉ, G.; SILVA, W. B.; FLECK, J. D.; BASSANI, V. L.; GONZÁLES ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. GUTERRES, S. S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de capsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Caderno de Farmácia**, v. 14, n. 1, p. 13-19, 1998.

RETT, I. S.; NEVES, F. T. A. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio1051121>. Acesso em: 29 mai. 2023.

ROSENO, D. A.; MORAES, G. F. Q.; SOUZA, J. B. P. Desvios de qualidade em suplemento alimentar a base de cálcio de ostras comercializadas via internet. **EDUCAÇÃO CIÊNCIA E SAÚDE**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v7i1.255>, Educ. Ci e Saúde, v. 7, n. 1, p. 145-164, jan. /jun., 2020. Disponível em < <http://periodicos.ces.ufcg.edu.br/periodicos/index.php/99cienciaeducacaosaude25/article/view/255>>. Acesso em: mai. 2023.

SCADDING, G. Pediatric allergy medications: review of currently available formulations. **Current Medical Research and Opinion** n. v.25, n.8, p. 2069-2079, 2009.

SILVA, E. C. S. H.; BENDER, S. Qualidade e viabilidade de probióticos comercializados em farmácias de manipulação de Cascavel-PR. **Research, Society and Development**, v. 10, n.14, e87101421822, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i14.21822. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21822>. Acesso em: 29 mai. 2023.

SILVA, G. G.; FARIA, M. P.; ASSIS, R. A.; OLIVEIRA, W. O.; SILVA, C. A. Influência dos processos de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de nimesulida de 100mg. **Revista Científica FACS**, Governador Valadares, v. 22, n.1, ed. 29, p. 28-36, jan. /jun. 2022.

SOUZA, K. J.; ALÉSSIO, P. V.; GOMES, A. J. P. S. Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v.30, n° 3, 2009, p.257- 261.

TITA, D. L. **Refinamento sequencial e paramétrico pelo método de Rietveld: aplicação na caracterização de fármacos e excipientes/** Diego Luiz Tita- Araraquara-SP 04/2018. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/153973>>; Acesso em: mai. 2023.