

## Análise físico química de cápsulas manipuladas de fluconazol 150 mg

**Talita Fritz Mota**<sup>1</sup>, talita\_fritz@hotmail.com; **Adriana de Freitas Soares**<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade de Minas (FAMINAS), Muriaé, MG;
2. Mestre em Ensino de Ciências da Saúde pelo Centro Universitário Plínio Leite (UNIPLI), Niterói, RJ; professora na FAMINAS, Muriaé, MG.

**RESUMO:** O controle de qualidade constitui importante ferramenta para assegurar a eficácia e segurança dos medicamentos magistrais. O estudo apresenta como objetivo analisar cápsulas manipuladas de fluconazol 150 mg. Os ensaios realizados basearam-se na Farmacopeia Brasileira. As formulações foram aprovadas nos testes de identificação, doseamento e desintegração, porém, a Farmácia A foi reprovada nos ensaios de peso médio e uniformidade de dose unitária e a Farmácia C não cumpriu com as especificações da análise de dissolução. Conclui-se que é necessário implantar um controle de qualidade atuante nas farmácias magistrais, evitando assim a comercialização de produtos nocivos à saúde da população.

**Palavras-chave:** controle de qualidade, manipulação, cápsulas, fluconazol.

**RESUMEN:** Análisis físico químico de cápsulas manipuladas de 150 mg de fluconazol. El control de calidad es una herramienta importante para

garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos magistrales. El presente estudio tuvo como objetivo analizar cápsulas manipuladas de fluconazol 150 mg. Los ensayos se basan en la Farmacopea Brasileña. Las formulaciones fueron aprobadas en pruebas de identificación, y el ensayo de desintegración, sin embargo, una farmacia A fue reprendido en peso y uniformidad de dosificación unitaria y farmacia C no cumplir con las especificaciones para el análisis de la disolución. Llegamos a la conclusión de que es necesario implementar un control de calidad que actúa en las farmacias, evitando así la comercialización de los productos perjudiciales para la salud.

**Palabras llave:** control de calidad, manejo, cápsulas, fluconazol.

**ABSTRACT: Physical chemical analysis of 150 mg of fluconazole manipulated capsules.** Quality control is an important tool to ensure the effectiveness and safety of medicines masterful. The present study aimed at analyzing fluconazole 150 mg manipulated capsules. The tests were based on the Brazilian Pharmacopoeia. The formulations were approved in identification tests, and disintegration assay, however, Pharmacy A failed in weight and uniformity of dosage unit and pharmacy C did not comply with the specifications for analysis of dissolution. We conclude that it is necessary to implement a quality control acting in pharmacies, thus preventing the marketing of products harmful to health.

**Keywords:** quality control, handling, capsules, fluconazole.

## Introdução

Nos últimos anos, tem-se assistido ao aumento do consumo de medicamentos manipulados. A personalização da terapêutica em situações

especiais constitui a principal razão para o crescimento do ramo da manipulação (POMBAL, 2010).

No entanto, o crescimento do setor veio acompanhado de problemas de diversas ordens, oferecendo riscos aos usuários e preocupando as autoridades sanitárias (RODRIGUES, 2010). Têm sido reportadas na literatura ocorrências de graves problemas envolvendo a qualidade de medicamentos manipulados. Não obstante, produtos medicamentosos manipulados têm sido associados a falhas terapêuticas, intoxicações e mortes (YANO, 2008).

O controle de qualidade dos medicamentos manipulados constitui uma ferramenta importante para assegurar sua eficácia e segurança (DIAS; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011).

As cápsulas gelatinosas duras constituem uma das formas farmacêuticas mais utilizadas na manipulação de medicamentos, devido a sua versatilidade, facilidade de produção e aceitabilidade pelo paciente (FERRAZ et al., 1998 apud GIANOTTO et al., 2008, p. 728).

O fluconazol, amplamente manipulado em farmácias magistrais na forma de cápsulas, é um agente antifúngico usado no tratamento de micoses sistêmicas e infecções superficiais (ASSIS, 2007).

Diante do acima exposto, o presente estudo tem por objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de fluconazol 150 mg, manipuladas por três farmácias magistrais diferentes em um município da Zona da Mata Mineira.

## **I – Metodologia**

O presente estudo trata-se da avaliação da qualidade de cápsulas de fluconazol 150 mg comercializadas em farmácias magistrais de Cataguases (MG).

Localizado na Zona da Mata Mineira, Cataguases possui uma população estimada de 70.201 habitantes (IBGE, 2011). De um total de cinco farmácias magistrais no município, foram escolhidos aleatoriamente três estabelecimentos para coleta das amostras. O levantamento do número de farmácias de manipulação na cidade foi realizado através de consulta à lista telefônica local. Foi adquirido de cada farmácia um lote de trinta cápsulas gelatinosas duras contendo 150 mg de fluconazol para posterior análise. As farmácias em que as amostras foram coletadas são designadas neste trabalho por Farmácia A, Farmácia B e Farmácia C.

Os ensaios, realizados no laboratório de controle de qualidade da Fundação Cristiano Varela, transcorreram no sentido de avaliar parâmetros físico químicos de qualidade das cápsulas. Para tanto, foram realizados testes de identificação, doseamento, dissolução, desintegração, determinação de peso

médio e uniformidade de dose unitária. A metodologia empregada baseou-se na monografia do fluconazol cápsulas da Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

### 1.1 – Teste de identificação

Pesou-se em balança analítica (Bioprecisa, modelo FA 2104N) quantidade do pó, de cada uma das três farmácias, equivalente a 0,1 g de fluconazol e transferiu-se para balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se ao balão 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. A mistura foi homogeneizada mecanicamente por 10 minutos. Completou-se o volume do balão com o mesmo solvente. Foi feita homogeneização e filtragem da solução que, em seguida, foi diluída com ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,02 % (p/v). Uma solução padrão foi preparada nas mesmas condições da amostra. A leitura das absorvâncias das soluções foi feita em aparelho espectrofotômetro (Biospectro, modelo SP-220) (BRASIL, 2010b).

Foram adicionadas 3 mL de cloreto férrico a 1% (p/v) em ácido acético glacial a uma quantidade do pó de cada farmácia, equivalente a 50 mg de fluconazol. Agitou-se. Em seguida, adicionou-se ácido sulfúrico *M* cuidadosamente pelas paredes dos tubos. Observou-se a coloração formada (BRASIL, 2010b).

### 1.2 – Determinação do peso médio

Foram pesadas, individualmente, em balança analítica (Bioprecisa, modelo FA 2104N), 20 cápsulas de fluconazol 150 mg de cada uma das três farmácias em que as amostras foram coletadas. Em seguida, removeu-se o conteúdo de cada cápsula e pesou-se novamente, desta vez, as cápsulas vazias. Determinou-se o peso médio do conteúdo pela diferença dos valores individuais obtidos entre a cápsula cheia e a vazia (BRASIL, 2010a). A média e o desvio padrão (DP) dos resultados obtidos foram calculados através do programa Excel.

### 1.3 – Doseamento

Pesaram-se 20 cápsulas de cada farmácia em balança analítica (Bioprecisa, modelo FA 2104N). Assim, transferiu-se quantidade do pó de cada farmácia equivalente a 0,1 g de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se em seguida 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. As soluções foram homogeneizadas mecanicamente por 10 minutos. Completou-se o volume do balão com ácido clorídrico 0,1 M seguido de homogeneização e filtragem da mistura. Foi feita diluição do filtrado com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração

de 0,02 % (p/v) (BRASIL, 2010a). Uma solução padrão foi preparada nas mesmas condições da amostra.

Para determinar a concentração de fluconazol nas cápsulas, procedeu-se as leituras das absorvâncias das soluções padrão e amostras a 261 nm, utilizando-se aparelho espectrofotômetro (Biospectro, modelo SP-220). Foi calculado em porcentagem o teor de ativo presente nas cápsulas através dos valores das absorvâncias obtidas em relação ao padrão (BRASIL, 2010a).

#### **1.4 – Tempo de desintegração**

No teste de desintegração, utilizou-se o aparelho desintegrador da marca e modelo Nova Ética 301-AC. O ensaio consiste em colocar seis cápsulas em cubas apropriadas, utilizando-se água destilada mantida a  $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$  como líquido de imersão. Uma vez acionado o aparelho, as cestas contendo os tubos com as respectivas amostras são submetidas a movimentos verticais. Foi registrado o tempo que as cápsulas de cada farmácia demoraram para se desintegrar completamente (BRASIL, 2010a).

#### **1.5 – Teste de dissolução**

Foram analisadas seis amostras de cada farmácia em equipamento de dissolução (Nova Ética, modelo 299). Utilizou-se o aparato tipo cesta com 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 M à temperatura de  $37,0 \pm 0,5\text{ °C}$ . Foi aplicada uma velocidade de 100 rotações por minuto (RPM) (BRASIL, 2010b).

Decorridos 30 minutos, foram retiradas para análise, alíquotas de 10 mL da região intermediária entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto de cada meio onde estavam as amostras. As alíquotas foram filtradas e tiveram suas respectivas absorvâncias medidas em comprimento de onda de 261 nm no aparelho de espectroscopia (Biospectro, modelo SP-220). A quantidade de ativo dissolvida no meio foi calculada comparando-se as leituras obtidas com a da solução padrão de fluconazol na concentração de 0,02% (p/v), preparada com o mesmo solvente. O resultado foi expresso em quantidade da porcentagem declarada no rótulo (BRASIL, 2010a).

#### **1.6 – Construção da curva de calibração**

Para elaboração da curva de calibração, preparou-se uma solução de fluconazol padrão 0,1%, utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente (BRASIL, 2010b). A partir da solução preparada foram realizadas diluições para obter soluções do fármaco nas seguintes concentrações: 0,05; 0,04; 0,03; 0,02 e 0,01 mg/mL.

As leituras das absorvâncias das soluções foram efetuadas em aparelho espectrofotômetro (Biospectro, modelo SP-220) utilizando comprimento de onda de 261 nm. A partir das leituras efetuadas, construiu-se um gráfico relacionando as concentrações das soluções (mg/mL) e as absorvâncias obtidas (BRASIL, 2010b). Os resultados foram inseridos em programa no Excel para construção do gráfico, cálculo do coeficiente de correlação linear ( $r$ ) e sua respectiva equação ( $y = ax + b$ ).

### 1.7 – Uniformidade de dose unitária

Para cápsulas duras cuja dose e proporção do fármaco sejam, respectivamente, e" 25 mg e e" 25%, a uniformidade das doses unitárias deve ser determinada pelo método de variação de peso. Portanto, esta foi a metodologia empregada na análise das cápsulas de fluconazol 150 mg (BRASIL, 2010a).

Para tal, pesaram-se em balança analítica (Bioprecisa, modelo FA 2104N), individualmente, 10 cápsulas de cada farmácia. Removeu-se o conteúdo das cápsulas e as mesmas foram pesadas, desta vez, vazias. Foi calculado o peso do conteúdo de cada cápsula e, a partir do resultado do doseamento, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada uma. Os resultados individuais foram expressos em porcentagem da quantidade declarada. Calculou-se o valor de aceitação (BRASIL, 2010a). A média e o desvio padrão dos dados obtidos foram calculados através do programa Excel.

## II – Resultados e discussão

A identificação da substância ativa foi realizada comparando-se as absorvâncias do padrão e das amostras na região do ultravioleta em espectrofotômetro. O espectro de absorção, na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) em ácido clorídrico, exibiu máximo em 261 nm, idêntico ao observado no espectro de solução padrão de fluconazol, correspondendo ao descrito por Coelho et al. (2004), comprovando a presença do fármaco nas amostras.

A presença de fluconazol nas cápsulas também foi demonstrada por reação química dos grupos funcionais presentes. Ao adicionar cloreto férrico e ácido acético glacial nas amostras com posterior agitação e adição de ácido sulfúrico constatou-se a formação de cor que passou de laranja a amarelo, positivo para o reconhecimento do átomo de flúor (COELHO et al., 2004).

O ensaio de peso médio permite verificar se existe homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR,

2000). Neste teste, constatou-se que as unidades testadas das Farmácias B e C estavam dentro dos limites especificados. Já na amostra analisada da Farmácia A, houve uma unidade que apresentou massa inferior ao dobro do limite permitido.

A Farmacopeia Brasileira (2010a) tolera não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 1, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Atendendo a estes critérios, as amostras das Farmácias B e C foram aprovadas no ensaio de determinação de peso médio, porém a Farmácia A apresentou uma unidade com conteúdo abaixo de 20% em relação ao valor do peso médio, e portanto, foi reprovada.

O doseamento dos fármacos é de extrema importância, uma vez que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2007).

A análise dos resultados obtidos no teste de doseamento foi feita com base nos critérios de aceitação da Farmacopéia Brasileira 5ª edição para cápsulas de fluconazol, com variação permitida mínima de 90% e máxima de 110% do valor rotulado. As cápsulas analisadas das Farmácias A, B e C apresentaram teores dentro desta faixa, estando de acordo com os parâmetros farmacopeicos para o teste de doseamento.

A magnitude da resposta biológica a um fármaco está relacionada com a concentração da droga em seu local de ação e depende da dose administrada, da quantidade absorvida, da distribuição no local, da velocidade e da eliminação no organismo (FERREIRA, 2002). A liberação do conteúdo da forma farmacêutica para consequente solubilização nos fluidos biológicos é representada pelo teste de desintegração. Embora o teste *in vitro* não guarde necessariamente relação com a ação *in vivo* da forma farmacêutica sólida, sabe-se que ele oferece um meio de controle para assegurar lote a lote o comportamento de uma formulação quanto à sua desintegração (NUNAN et al., 2003). Todas as amostras analisadas cumpriram os requisitos para o teste de desintegração, uma vez que se desintegraram dentro de 45 minutos (BRASIL, 2010b).

O teste de dissolução envolve a quantificação do fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica, por unidade de tempo, em condições padronizadas de temperatura, agitação e meio (DIAS; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011). Os resultados deste ensaio estão ilustrados na Tabela 2. A dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo* da formulação farmacêutica (DIAS; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011).

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010b), as cápsulas de fluconazol devem apresentar quantidade dissolvida de fármaco superior a 80% em 30

**TABELA 1** Limites de aceitação de cápsulas no teste de determinação de peso em formas farmacêuticas (BRASIL, 2010)

<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Peso médio</b>	<b>Limite de variação</b>
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg	$\pm 10,0\%$
	300 mg ou mais	$\pm 7,5\%$

**TABELA 2** Porcentagem de dissolução das amostras

<b>Farmácias</b>	<b>Quantidade</b>		<b>Dissolvida</b>			
<b>A</b>	99,99%	95%	99,76%	100,24%	102,38%	102,38%
<b>B</b>	101%	96,83%	101,32%	103,96%	94%	94%
<b>C</b>	41,76%	44,89%	75%	91,19%	93,47%	93,47%

minutos no ensaio de dissolução. O produto cumpre o teste se os resultados atenderem as exigências descritas na Tabela 3.

O termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada (BRASIL, 2010a). Logo, Q é igual a 80% e, no primeiro estágio, corresponde a  $80 + 5\%$ , portanto três das seis amostras testadas da Farmácia C não passaram na Etapa 1, pois apresentaram quantidades dissolvidas de fármaco inferiores a 80% em 30 minutos. Tal fato pode caracterizar um importante desvio de qualidade da formulação, uma vez que, qualquer fator que altere os processos de dissolução do medicamento pode afetar diretamente a biodisponibilidade do fármaco no organismo e, conseqüentemente, sua ação terapêutica, comprometendo-a (DIAS; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011).

A construção da curva analítica teve como objetivo avaliar a linearidade do método utilizado. Os resultados referentes ao desenvolvimento da curva padrão do fluconazol, na faixa de 0,01 a 0,05 mg/mL, por método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 261 nm, estão descritos no Gráfico 1. O coeficiente de correlação (r) obtido apresentou-se próximo à unidade, indicativo da linearidade do ensaio nas concentrações estudadas (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2007).

A uniformidade da dose do fármaco contida em cada cápsula e a eficiência dos métodos de mistura e encapsulação empregados durante a produção de cápsulas manipuladas foram avaliadas através do ensaio de uniformidade de dose unitária (UNITED STATES, 2003 *apud* SCHESHOWITSCH et al., 2007, p. 648).

A uniformidade de dose de cápsulas duras depende essencialmente de três fatores: a escolha dos invólucros, o método de mistura e enchimento e as características do produto a ser encapsulado, sendo que nestas etapas do processo de manipulação ocorre a maior incidência de desvios da qualidade (ALLEN JUNIOR, POPOVICH, ANSEL, 2007).

Os resultados inerentes à uniformidade de doses unitárias por variação de peso das Farmácias A, B e C, juntamente com seus respectivos valores de aceitação (VA) são apresentados na Tabela 4. O produto cumpre o teste se o valor de aceitação (VA) calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1 ( $L1=15$ ).

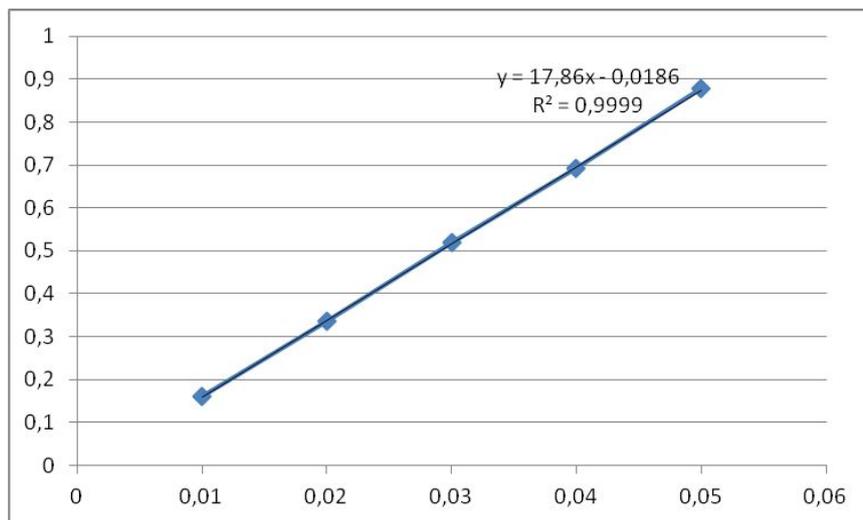
Os valores de aceitação calculados nas amostras das Farmácias B e C apresentaram resultados satisfatórios, sendo ambos menores que o valor de aceitação máximo permitido ( $L1 = 15$ ). No entanto, o lote da Farmácia A apresentou problemas quanto à uniformidade de dose unitária, pois seu VA calculado foi maior que L1. Logo, não se pode afirmar que a formulação analisada da Farmácia A apresenta homogeneidade e uniformidade de distribuição do

**TABELA 3** Critérios de aceitação para o teste de dissolução, segundo a Farmacopeia Brasileira (2010)

Estágios	Nº de amostras testadas	Critérios de aceitação
E <sub>1</sub>	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a Q + 5%
E <sub>2</sub>	06	Média de 12 unidades (E <sub>1</sub> + E <sub>2</sub> ) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a Q - 15%
E <sub>3</sub>	12	Média de 24 unidades (E <sub>1</sub> + E <sub>2</sub> + E <sub>3</sub> ) é igual ou maior que Q, não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a Q - 15% e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a Q - 25%

Fonte: (BRASIL, 2010).

**GRÁFICO 1** Curva de calibração para fluconazol padrão por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, utilizando solução de ácido clorídrico 0,1 M a 261 nm



**TABELA 4** Percentual de fluconazol das amostras, obtidos no teste de uniformidade de dose unitária

	<b>Farmácia A</b>	<b>Farmácia B</b>	<b>Farmácia C</b>
<b>Cápsula</b>	Conteúdo (%)	Conteúdo (%)	Conteúdo (%)
<b>1</b>	89,97	93,69	93,63
<b>2</b>	101,16	102,12	95,89
<b>3</b>	89,92	95,25	95,47
<b>4</b>	85,67	101,13	97,38
<b>5</b>	92,68	96,16	92,57
<b>6</b>	101,16	97,39	95,64
<b>7</b>	89,24	96,32	95,01
<b>8</b>	90,24	99,07	96,69
<b>9</b>	99,5	96,77	94,25
<b>10</b>	97,70	99,07	95,47
<b>Média</b>	94,02	97,69	95,20
<b>Desvio padrão</b>	5,94	2,63	1,41
<b>VA</b>	20,13	7,21	6,52

fluconazol nas doses individuais, representando um importante desvio de qualidade. Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada (ROSAO et al., 2010).

### III – Considerações finais

Mediante as condições experimentais empregadas neste trabalho, conclui-se que as cápsulas analisadas estão dentro dos limites farmacopeicos estabelecidos para os testes de identidade, teor e desintegração em todas as farmácias, porém a Farmácia C não atendeu às especificações no teste de dissolução Etapa 1 e a Farmácia A apresentou problemas em relação ao peso médio das cápsulas e na determinação de uniformidade de dose unitária por variação de peso. Logo, apenas as cápsulas manipuladas pela Farmácia B poderiam ser comercializadas.

Embora não seja possível tirar conclusões definitivas a respeito da qualidade dos medicamentos comercializadas em farmácias magistrais na cidade de Cataguases (MG), o estudo aponta que 66,67% das farmácias participantes não produziram cápsulas de fluconazol que atendam às necessidades terapêuticas propostas e apenas 33,37% cumprem todos os critérios de qualidade.

Com os resultados obtidos a partir do objetivo principal, que é de determinar a qualidade de cápsulas de fluconazol 150 mg manipuladas por três farmácias magistrais diferentes de Cataguases, conclui-se que existe a necessidade da implantação de um controle de qualidade dinâmico e atuante nas farmácias de manipulação, para assim, evitar desvios de qualidade e consequente comercialização de produtos nocivos à saúde da população.

### Referências

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ASSIS, D. N. **Biodistribuição do fluconazol marcado com <sup>99m</sup>Tecnécio, livre e encapsulado em nanocápsulas, em um modelo experimental de infecção com *Candida albicans***. 2007. 114f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. 5. ed. v. 1. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010a.

\_\_\_\_\_. **Farmacopeia brasileira**, 5. ed. v. 2. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010b.

COELHO, H. et al. Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 235-246, abr./jun. 2004.

DIAS, I. L. T.; ALMEIDA, R. L. de B.; CARRIEIRO, E. F. Avaliação da qualidade de cápsulas de amoxicilina produzidas em farmácias magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 8, n. 4, p.27- 40, 2011.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002.

GIANOTTO, E. A. S. et al. Qualidade de cápsulas de fluoxetina manipuladas em farmácias. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 5, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **População estimada do município de Cataguases - MG em 2011**. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/link.php?codmun=311530>>. Acesso em: 20 set. 2012.

NUNAN, E. A.; GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. Controle de qualidade de produtos farmacêuticos. São Paulo: Atheneu, 2003.

POMBAL, Rute Sofia Lino. **Estabilidade e controle de qualidade de medicamentos manipulados**. 2010. 43f. Monografia (Licenciatura em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010.

RODRIGUES, R. H. R. M. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação de medicamentos e as ações de vigilância sanitária no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul**. 2010. 105p. Dissertação (Mestrado profissional em vigilância à saúde) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Niterói, 2010.

SCHESHOWITSCH, Karen et al. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de Piroxicam. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 645-51, 2007.

YANO, H. M.; BUGNO, A.; AURICCHIO, M. T. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 67, n. 3, p. 234-236, dez. 2008.

ZARBIELLI, Marcele Grolli; MACEDO, Sandra; MENDEZ, Andreas Loureiro. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). **Infarma**, v. 19, n. 1/2, 2007.