



Qualidade de tabletes orodispersíveis contendo 2,5 mg de besilato de anlodipino manipulados em três farmácias magistrais do Espírito Santo (Brasil)

Vinycius Fernandes da Rocha*; Eliseu Polastreli Pirovani*; Rayane Garruth Prata*; Geanne Aparecida de Paula*; Soraya Dias Saleme**; Janaina Cecília Oliveira Villanova**

*Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos - LDPF, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alegre, ES

**Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias - PPGCV, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alegre, ES

*Autor para correspondência e-mail: vinyciusfernandes9@gmail.com

Palavras-chave

Tablete orodispersível
Besilato de anlodipino
Indicador de qualidade
Monitoramento do
Processo magistral

Keywords

Orodispersible tablet
Amlodipine besylate
Quality indicator
Monitoring of the
Magistral p+rocess

Resumo: Tablete orodispersível (TOD) é uma forma farmacêutica sólida, de pequena dimensão, que pode ser edulcorada e flavorizada e, que se desintegra rapidamente na cavidade bucal, liberando o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) sem a necessidade de ingestão de água. Dadas estas vantagens, o TOD se configura como forma farmacêutica alternativa para uso por pacientes que têm dificuldade de deglutição. O objetivo do presente trabalho foi pesquisar a qualidade de TODs contendo besilato de anlodipino, manipulados em três farmácias magistrais do Espírito Santo (ES, Brasil), a fim de verificar se os produtos atendem a critérios de qualidade requeridos para esta forma farmacêutica. Após aquisição dos produtos mediante prescrição, os atributos de qualidade foram avaliados segundo métodos farmacopeicos e não farmacopeicos, a saber: embalagem e rotulagem, caracteres organolépticos, peso médio, diâmetro, espessura, friabilidade, umidade residual, tempo de desintegração e teor. Todas as amostras foram reprovadas em um ou mais parâmetros de qualidade previstos na RDC 67/2007 para formas farmacêuticas sólidas de dose unitária contendo IFA em concentração inferior a 5 mg. Duas amostras não cumpriram com os requisitos previstos nas Farmacopeias Americana e Europeia para o tempo de desintegração. Tais achados são críticos, uma vez que a falta de qualidade dos produtos pode levar à ineficácia terapêutica e comprometimento da segurança do tratamento. O desempenho insatisfatório pode estar relacionado a problemas ocorridos nos procedimentos farmacotécnicos de manipulação, sugerindo que deve haver identificação de pontos críticos para manipulação desta forma farmacêutica, favorecendo o monitoramento do processo magistral com base em indicadores de qualidade.

Quality of orodispersible tablets containing 2.5 mg of amlodipine besylate compounded in three magistral pharmacies at Espírito Santo (Brazil)

Abstract: Orodispersible tablet (ODT) is a solid pharmaceutical dosage form, with small dimensions, that can be sweetened and flavored and disintegrates quickly in the oral cavity, releasing the active pharmaceutical ingredient (API) without the need to drink water. Given these advantages, ODT constitutes an alternative pharmaceutical dosage form for use by patients who have difficulty swallowing. The objective of the present work was to investigate the quality of ODTs containing amlodipine besylate, manipulated in three magistral pharmacies in Espírito Santo (ES, Brazil), in order to verify if the products meet the quality criteria required for this pharmaceutical dosage form. After purchasing the products through medical prescription, the quality attributes were evaluated according to pharmacopoeic and non-pharmacopoeic methods, namely: packaging and labeling, organoleptic characteristics, average weight, diameter, thickness, friability, residual moisture, disintegration time, and drug content. All samples failed one or more quality parameters provided for in RDC 67/2007 for unitary dosage forms containing APIs in concentrations below 5 mg. Two samples did not meet with the United States and European pharmacopoeial requirements for disintegration time. Such findings are critical since the lack of product quality can lead to therapeutic inefficiency and compromise the safety of the treatment. The unsatisfactory performance may be related to problems that occurred in the compounding procedures, suggesting that there must be the identification of critical points for the compounding of this pharmaceutical dosage form, favoring the monitoring of the magistral process based on quality indicators.

Recebido em: 22/06/2023

Aprovação final em: 15/09/2023



Introdução

Entre as patologias não transmissíveis, a doença cardiovascular é uma das principais causas de morte da atualidade, tornando-se uma grande preocupação de saúde pública em todo o mundo. Um dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento é a hipertensão arterial sistêmica (HAS), patologia de etiologia multifatorial, que pode ser desencadeada por fatores como dislipidemia, obesidade, diabetes, tabagismo, entre outros (ADHIKARY *et al.*, 2022; FLORA; NAYAK, 2019). Muitos adultos que possuem HAS acabam por desenvolvê-la ainda na infância e hábitos de vida menos saudáveis que crianças e adolescentes vem adotando, associado ao aumento de sobrepeso e ao sedentarismo, contribuem para o incremento do número de casos da HAS em pediatria (LURBE *et al.*, 2016; FLYNN *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017).

O controle da HAS em crianças e adolescentes se fundamenta no tratamento não medicamentoso e na farmacoterapia utilizando agentes anti-hipertensivos, que atuam diminuindo a pressão arterial por diferentes mecanismos. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os diuréticos, os betabloqueadores, os bloqueadores do receptor de angiotensina II e os bloqueadores dos canais de cálcio, são os mais prescritos para pacientes desta faixa etária (KATZUNG; TREVOR, 2017; BARROSO *et al.*, 2021; IVANOVA *et al.*, 2022). Entre estes últimos, se destaca o anlodipino, disponível comercialmente no Brasil nas formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas, nas concentrações de 2,5, 5 e 10 mg, sozinho ou associado. A dose diária máxima do anlodipino em crianças com idade entre 1 e 5 anos de idade, é de 2,5 a 5 mg/dia e, entre 6 e 17 anos, a dose máxima diária é de 10 mg (SIDDIQI; SHATAT, 2020). No entanto, as formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas não são consideradas de escolha para uso em crianças, especialmente, menores de 6 anos de idade, já que estas têm dificuldade de deglutição (STEINER *et al.*, 2013). Pacientes disfágicos também podem apresentar dificuldades para engolir tais formas de apresentação (MARTINS; JESUS, 2020). Cabe destacar ainda, que não há legislação sanitária, na atualidade, que regulamente a prática de partição de comprimidos no Brasil que, apesar de ser amplamente realizada, não é recomendada (TEIXEIRA *et al.*, 2016). Neste contexto, para que a adesão ao tratamento seja favorecida e a farmacoterapia seja cumprida, é possível optar pela prescrição e manipulação de formas farmacêuticas alternativas em farmácias magistrais, em substituição aos comprimidos e cápsulas disponíveis comercialmente (SIAMIDI; PIPPA; DEMETZO, 2015).

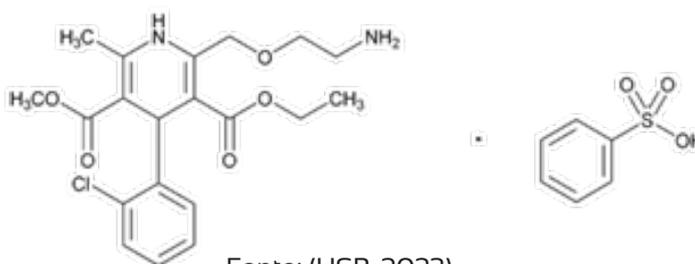
O besilato de anlodipino (BA) é quimicamente descrito como maleato de 2-[(2-aminoetoxi) metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetila (Figura 1), com fórmula molecular $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ e massa molar igual a 567,10. O IFA é encontrado na forma de pó cristalino branco, ligeiramente solúvel em água e moderadamente solúvel em etanol, classificado como do grupo IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), por apresentar baixa solubilidade e baixa permeabilidade fisiológicas (ANANCHENKO; NOVAKOVIC; LEWIS, 2012; USP, 2023). O BA deve ser conservado em recipientes herméticos, protegidos da luz direta e armazenado em temperatura ambiente. A amlodipina e seus sais sofrem degradação por diferentes vias: a oxidação pode ocorrer tanto em solução quanto no estado sólido, catalisada pela luz. A presença de grupo amino na molécula a torna suscetível à reação de Maillard na presença de açúcares redutores. Atenção especial deve ser dada para as formulações farmacêuticas de BA que contenham excipientes de natureza alcalina e água. A estabilidade do BA em soluções é fortemente dependente do pH, sendo o IFA mais estável em valores de pH próximo de 5 (ANANCHENKO; NOVAKOVIC; LEWIS, 2012).

Diversos estudos propuseram o delinemaneto de formas farmacêuticas alternativas contendo BA, tais como, comprimidos de dissolução rápida, comprimidos flutuantes, comprimidos em camadas, cápsulas, filmes orais e transdérmicos, suspensões, emulsões, microesferas mucoadesivas, géis, adesivos transdérmicos e formulações lipossomais (SHERAZ *et al.*, 2016). Entre as formas farmacêuticas alternativas para administração oral de baixas doses de IFAs para crianças, formulações de desintegração rápida na cavidade oral, sem a necessidade de ingestão de água, vêm ganhando proeminência. Sukhavasi e Kishore (2012) desenvolveram comprimidos de desintegração rápida de BA utilizando mucilagem de sementes de feno-grego e goma de



manjeriço como alternativa aos desintegrantes sintéticos, com o objetivo de otimizar a captura de saliva e a desintegração dos produtos, reduzindo o tempo para início da ação. Kumari *et al.* (2015), prepararam comprimidos de desintegração oral baseados na mistura da crospovidona com pó obtido da moagem da semente de feno-grego, para populações com dificuldades de deglutição (crianças e idosos). Joshi *et al.* (2015) utilizaram abordagem de qualidade desde a concepção (QbD) para desenvolverem uma formulação de comprimido orodispersível contendo a associação entre o anlodipino e o ramipril utilizando como base. Os comprimidos orodispersíveis foram preparados por compressão direta e às análises de regressão linear múltipla indicaram que a formulação otimizada consistia de amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio. Entre as formulações orais sólidas de desintegração rápida, os TODs se destacam.

Figura 1 - Estrutura química do anlodipino, na forma do sal besilato.



Fonte: (USP, 2023).

De acordo com a Farmacopeia Europeia, TODs são definidos como comprimidos não revestidos, destinados a serem colocados na boca, onde se dispersam rapidamente antes de serem engolidos. Os TODs sofrem desintegração rápida na cavidade bucal, sem necessidade de mastigar ou de ingerir água durante a administração (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2020). Segundo a agência regulatória americana Food and Drug Administration (FDA), a grande maioria dos produtos que solicitam o registro como TODs, têm tempo de desintegração de aproximadamente 30 s ou menos. Para a Farmacopeia Europeia, este tempo deve ser inferior a 180 s (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2020). De acordo com o FDA (2008), TODs apresentam diferentes componentes e tecnologias de fabricação, uma variedade de tamanhos e pesos e diferentes estratégias de desintegração. Outra vantagem dos TODs é a possibilidade de edulcoração e flavorização, aumentando a aceitação e adesão dos pacientes ao esquema posológico (NETO, 2018; DESAI *et al.*, 2020). Os TODs são de fácil preparo em escala magistral, podendo ser obtidos pela técnica de moldagem por compressão de uma massa úmida, seguida de secagem em estufa, em temperatura compatível com a estabilidade do IFA. TODs manipulados permitem flexibilidade de dose e personalização da farmacoterapia no que diz respeito à composição - IFAs e excipientes (GHOURECHAY *et al.*, 2021; SUÁREZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2021).

Medicamentos manipulados são um componente essencial do arsenal terapêutico, especialmente, para populações com necessidades terapêuticas específicas, uma vez que nem sempre os medicamentos industrializados estão disponíveis comercialmente na dose, forma de apresentação e com os excipientes seguros para determinados pacientes. Adicionalmente, o medicamento manipulado pode favorecer a adesão ao tratamento, minimizando um problema considerado de saúde pública, impactando na redução da morbidade, da mortalidade e no gasto de recursos financeiros (OLIVEIRA; ANDRADE, 2021; CARVALHO; ALMEIDA, 2022). Tendo em vista que as farmácias magistrais desempenham importante papel no contexto da Política Nacional de Medicamentos no Brasil, a abordagem da qualidade dos produtos manipulados é de grande relevância para a saúde pública. O controle de qualidade é uma etapa importante da manipulação pois assegura que o produto dispensado para o paciente cumpra seu papel terapêutico e que a farmacoterapia seja segura (BONFILIO *et al.*, 2010; BONFILIO *et al.*, 2013). Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67 de 08 de outubro de 2007 (RDC 67/2007), que dispõe sobre as boas práticas de



manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano, formas farmacêuticas sólidas devem ser sujeitas aos ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Complementarmente, a resolução estabelece que, para o monitoramento do processo magistral, devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo em fórmulas cujas unidades posológicas contenham IFAs em quantidade igual ou inferior a 25 mg, dando prioridade para as formulações com 5 mg ou menos de IFA (BRASIL, 2007).

Neste cenário, o objetivo do presente trabalho foi pesquisar a qualidade de TODs contendo anlodipino na forma do sal besilato, manipulados em três farmácias magistrais do Espírito Santo (ES, Brasil), a fim de verificar se os produtos atendem a critérios de qualidade requeridos para a segurança e eficácia terapêutica do tratamento. Para avaliação da qualidade foram seguidos Métodos Gerais e especificações da Farmacopeia Brasileira e métodos descritos na literatura científica. Especificações das Farmacopeias Americana e Europeia, além de requerimentos da RDC 67/2007, também foram adotados.

Materiais e Métodos

Para a realização do trabalho, lotes de 90 tabletes orodispersíveis de 2,5 mg de BA cada, foram adquiridos de três farmácias magistrais do estado do Espírito Santo (ES, Brasil), cujos nomes e localização foram preservados por questões legais e éticas. Para tal, foram empregadas as siglas de identificação A, T e P para designar as diferentes farmácias e amostras. As análises foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos (LDPF) e no Laboratório de Controle de Qualidade, do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde (CCENS), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), campus de Alegre (ES).

Os ensaios de controle de qualidade foram realizados segundo Métodos Gerais da Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2019) e, conforme metodologia adaptada de artigos científicos (ROSHAN; KEERTHY, 2021; DEY; MAITI, 2010; DESAI *et al.*, 2011; GUGULOTHU, 2015; GHOURICHAY *et al.*, 2021; GUPTA *et al.*, 2012; ROSA *et al.*, 2015; VISHAL *et al.* 2011). Nenhuma unidade posológica foi excluída dos ensaios e as amostras, para cada ensaio, foram escolhidas aleatoriamente. Os resultados foram analisados empregando estatística descritiva empregando valores de tendência central e de dispersão: as análises foram feitas em triplicata e os resultados foram expressos como média (\pm desvio padrão) e o coeficiente de variação (CV) ou desvio padrão relativo (DPR). Para preparo da reta analítica, os dados da absorbância em função da concentração do BA padrão secundário (Fagron; lote O22; teor declarado de 99,8%) foram plotados em gráfico e tratados por regressão linear, seguido de cálculo da equação da reta e do coeficiente de correlação (Excel® 2010).

Avaliação dos rótulos e das condições de embalagem

No ato do recebimento, as embalagens foram analisadas visualmente para conferência da presença dos itens obrigatórios no rótulo conforme a RDC 67/2007. Assim, foi avaliada a existência das seguintes informações: nome do prescritor, nome do paciente, número de registro da formulação no Livro de Receituário, data da manipulação, prazo de validade, componentes da formulação, número de unidades posológicas, peso, posologia, nome e CNPJ da farmácia, endereço completo do estabelecimento e nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia. O tipo de embalagem e a integridade desta foram avaliados.

Descrição

O aspecto das amostras foi analisado visualmente, tomando-se 10 unidades posológicas de cada lote de forma aleatória. As amostras foram colocadas sobre superfície branca e foram avaliados os seguintes parâmetros: integridade, cor, homogeneidade de cor, textura e odor. A presença de trincas, lascas, porosidade, integridade da superfície e das bordas, quebra durante o manuseio e perda de massa, também foram observadas.

Peso médio

Para determinação do peso e das variações das medidas em torno do peso médio, foi empregado o método descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2019): 20 unidades de cada amostra foram



pesadas, individualmente, em balança analítica (Marte, modelo AY220). O peso individual foi anotado. Como não há especificações nos Métodos Gerais da Farmacopeia Brasileira para limites de variação de peso médio de TODs, foram utilizados aqueles descritos para comprimidos sublinguais: para produtos com peso médio igual ou inferior a 80 mg, o limite de variação permitido para cada unidade posológica é de até $\pm 10\%$ e, para produtos com peso médio de 80 mg a 250 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$. O CV, não deve ser superior a 4% (BRASIL, 2019).

Teor de besilato de anlodipino

O teor do BA foi avaliado por espectrofotometria na região do ultravioleta, segundo método validado por Lacerda (2020). Primeiramente, foi preparada reta analítica, dissolvendo-se o BA (padrão secundário) em sistema solvente ácido clorídrico:metanol (5:95), para obtenção de soluções nas concentrações de 20, 25, 30, 35, 40 e 45 $\mu\text{g/mL}$. As absorvâncias das soluções foram medidas em espectrofotômetro (Rigol, modelo Ultra-3660) a 364 nm. A mistura de solventes foi utilizada como branco. Os dados das absorvâncias foram plotados em função das concentrações, linearizados e a melhor equação foi traçada, seguida da obtenção do coeficiente correlação (r).

Para a determinação do teor, 10 unidades posológicas de cada lote foram trituradas e pesadas e, desta mistura, foi tomado o equivalente a um peso médio de TOD que foi dissolvido no sistema solvente para obtenção de 100 mL de solução, que foi agitada por 10 min em agitador magnético Fisatom (modelo 752A). Desta solução, foram tomados 20 mL que foram novamente diluídos com o mesmo sistema solvente para um volume final de 50 mL. Alíquotas desta solução tiveram a absorvância medida a 364 nm. Para o cálculo do teor de BA foi utilizada a Equação 1, onde: A_a é a absorvância da amostra; C_{pc} é a concentração do padrão corrigido ($\mu\text{g/mL}$); A_p é a absorvância da amostra; e, C_a é a concentração teórica da amostra ($\mu\text{g/mL}$).

$$\text{Teor (\%)} = \frac{A_a \times C_{pc} \times 100}{A_p \times C_a} \quad (\text{Equação 1})$$

Diâmetro e espessura

A espessura e o diâmetro de 20 TODs foram medidos empregando micrômetro digital Mitutoyo (modelo APB - 2D).

Resistência mecânica

A dureza e a friabilidade dos TODs foram determinadas como descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2019). Para a dureza, 10 unidades posológicas de cada lote foram submetidas à ação do durômetro (Nova Ética, modelo 298 ATTS), individualmente. Finalizado o processo, cada unidade foi analisada para verificar se houve quebra, rachadura ou perda de partes. Não há valor mínimo de dureza para aprovação ou reprovação das amostras.

Para a friabilidade, 20 TODs de cada lote foram separados aleatoriamente e foram pesados. Em seguida, as unidades posológicas foram colocadas no friabilômetro (Labindia, modelo FT-1020), que permaneceu ligado por 4 min, na velocidade de 25 rpm. Finalizado o tempo, os TODs foram novamente pesados e a perda de pós foi calculada pela subtração do peso final do inicial. Segundo a Farmacopeia, a perda de pó de formas farmacêuticas sólidas não pode ser superior a 1,5% em relação ao peso inicial e, nenhuma unidade pode apresentar rachaduras ou quebras ao final da análise.

Umidade residual

Para definição da umidade residual, 10 unidades posológicas de cada lote foram colocadas, individualmente, em balança determinadora de umidade (Shimadzu, modelo C63u), a 105° C. O valor de umidade residual de cada TOD foi dado em porcentagem, verificada diretamente no aparelho.



Tempo de desintegração

O tempo de desintegração foi avaliado como descrito por Desai *et al.* (2011), empregando água purificada e tampão saliva-simulado (pH = 6,8), a 37° C. Primeiramente, os meios foram aquecidos em banho-maria (Solid Steel, modelo SSDc - 10 L) e 25 mL de cada meio foram depositados em placas de Petri. Um TOD foi colocado em cada placa, que foi levemente agitada a cada 10 s. O tempo para total desintegração de cada TOD foi anotado. O ensaio foi realizado em 6 unidades posológicas de cada lote, sendo 3 com cada meio de desintegração. Segundo a Farmacopeia Europeia (2020), o tempo de desintegração de TODs deve ser de, no máximo, 3 min.

Resultados e Discussão

Segundo dados da Associação Nacional das Farmácias Magistrais (ANFARMAG), entre 2016 e 2021, o setor magistral cresceu 15%, sendo abertas 1.095 farmácias, encerrando o ano de 2021 com 8.391 estabelecimentos. O faturamento do setor foi de R\$ 9,58 bilhões em 2021, correspondendo a 0,060% do Produto Interno Bruto Nacional: a cada R\$ 1.656,50 da riqueza produzida no país em 2021, R\$1,00 foi proveniente das farmácias magistrais (ANFARMAG, 2022).

Conforme a RDC 67/2007, legislação que regula o setor magistral na atualidade, a qualidade dos produtos manipulados pode ser assegurada mediante a implantação da gestão da qualidade nas farmácias, o que favorece a identificação de problemas e a implementação de melhorias, a fim de minimizar erros e desvios de qualidade nos produtos manipulados e controlar a cadeia de vida do medicamento (FARIA; SANTOS, 2013). Entre as inúmeras ações de gestão da qualidade, a avaliação da qualidade dos insumos recebidos, que devem ser adquiridos de fornecedores qualificados; a realização de ensaios de controle de qualidade mínimos, não destrutivos, nos produtos acabados; e, o monitoramento do processo magistral se destacam (BRASIL, 2007). Para tal, amostras adquiridas das farmácias A, T e P foram avaliadas segundo normas da RDC 67/2007. Análises de parâmetros de qualidade não previstos na referida resolução, descritos em artigos científicos, também foram realizadas.

Qualidade dos TODs avaliados conforme a RDC 67/2007

A primeira análise realizada nos produtos recebidos foi a avaliação da conformidade dos rótulos e embalagem, no que diz respeito à integridade e a presença dos itens informativos obrigatórios (BRASIL, 2007). A embalagem primária é uma condição essencial para a manutenção da estabilidade dos medicamentos e, considerando os TODs, estes devem ser armazenados protegidos da umidade. Tendo em vista que os excipientes utilizados na formulação para favorecer a desintegração em quantidade mínima de água, estes excipientes podem atrair umidade do ambiente. Portanto, embalagens primárias íntegras, de material impermeável e adição de sílica nas embalagens secundárias, evitam o contato dos TODs com a umidade, contribuindo para a estabilidade durante o tempo de uso dos produtos (ÇULCU; ÇOMOĞLU, 2010; SANT'ANNA, 2013). Já a embalagem secundária deve conter todas as informações necessárias para assegurar o uso correto do medicamento, contribuindo para a eficácia e segurança da farmacoterapia (BRASIL, 2007).

Nenhum produto atendeu plenamente as recomendações da RDC 67/2007. O produto A foi entregue apenas em sua embalagem primária (blister de alumínio), dentro de um saco plástico transparente, sem qualquer tipo de lacre. O rótulo do produto, colado na face externa da sacola plástica, não continha a composição do medicamento. Além disso, a forma farmacêutica indicada foi comprimido sublingual, recomendando a administração embaixo da língua, mesmo a prescrição não tendo indicado tal forma farmacêutica e recomendação de uso. Já as embalagens primárias dos produtos T e P foram corretamente acondicionadas em caixas de papelão lacradas (embalagem secundária), nas quais os rótulos foram colados externamente. Ao analisar os rótulos destes produtos, observou-se ausência da descrição dos componentes. A forma farmacêutica indicada no rótulo do produto T foi comprimido sublingual e, para o produto P, pastilha sublingual. Em ambos os casos, o modo de uso também não estava de acordo com a prescrição. Nos três rótulos, a dose de cada unidade posológica prescrita se referia, de maneira correta, à 2,5 mg de anlodipino base.



No entanto, não é possível saber se as farmácias aplicaram devidamente o fator de equivalência previsto para uso do BA na manipulação, que é de 1,39, uma vez que tal informação não foi indicada (CFF, 2017). Nenhum dos 3 produtos foram dispensados com sachês de sílica nas embalagens. A forma como os TODs foram embalados e recebidos pode ser visualizada na Figura 2. Informações sobre os estabelecimentos foram desfocadas para preservação da identidade.

Figura 2 - Imagens das embalagens dos produtos A, T e P.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A análise do aspecto permite avaliar, preliminarmente, se ocorreram alterações significativas na estabilidade dos produtos, que poderão leva-los à inutilização ou prejudicar a sua aceitação pelos pacientes (BRASIL, 2007; MEIRELLES, 2014). Quando retiradas da embalagem, observou-se que todas as amostras se mostraram redondas, com superfícies planas e lisas. Amostras do TOD A apresentaram coloração amarelo-clara, não homogênea; os TODs T apresentaram coloração ligeiramente bege, uniforme; e, amostras dos TODs P, apresentaram coloração amarelo-clara, uniforme. No que diz respeito à integridade, os TODs T apresentaram o maior número de unidades posológicas com defeitos, como desgaste nas bordas, irregularidades nas superfícies e, em alguns casos, perdas de partes durante a remoção das embalagens, indicando falta de resistência mecânica. Algumas unidades dos TODs A e P apresentaram irregularidades nas superfícies e nas bordas, respectivamente. A Figura 3 traz imagens de amostras logo após a remoção das embalagens primárias.

Figura 3- Imagens fotográficas representativas das amostras dos TODs A, T e P.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Segundo Penedo (2017), o aspecto visual dos TODs é um fator importante que interfere na adesão ao tratamento, pois, formas farmacêuticas com visual elegante, cor uniforme, sem defeitos na superfície, entre outras características, são melhor aceitas pelos usuários. Além de prejudicar a aceitação, estes defeitos podem comprometer o peso de cada unidade posológica e, conseqüentemente, a dose do IFA contida em cada uma delas, contribuindo para falhas no esquema farmacoterapêutico. Estes defeitos sugerem também, que ocorreram problemas no processo produtivo, por exemplo, durante a retirada dos TODs dos moldes, secagem excessiva ou excesso de friabilidade decorrente da ausência ou da pequena quantidade de aglutinante na formulação (ORDONES *et al.*, 2012).

A variação do peso oferece indicações da uniformidade de dose, uma vez que esta pode variar em função da massa contida em cada unidade posológica. Variações de peso fora dos limites aceitos, podem ser indicativas de que a quantidade de IFA nas unidades posológicas sofreram flutuações, o que poderá comprometer o esquema posológico e a farmacoterapia (ORDONES *et*



al., 2012; GHOURICHAY *et al.*, 2021). Outro aspecto a ser considerado é que o não atendimento aos requisitos do peso pode também ser relacionado a falhas na manipulação (GOMES *et. al.*, 2020). As amostras A e T não atenderam as especificações da Farmacopeia Brasileira 6^a ed. (2019) para a variação do peso médio (Tabela 1). Os maiores desvios foram observados para a formulação T, com mais da metade das unidades posológicas fora dos limites inferior e superior permitidos para os TODs, segundo critério adotado. Portanto, somente a amostra P atendeu a especificação de variação de peso. Ao contrário do observado no presente trabalho, Bharathi *et al.* (2012) pesquisaram o peso médio de TODs contendo 10 mg de BA e, segundo os autores, as unidades posológicas apresentaram variações de peso dentro dos limites estabelecidos, sendo o maior valor de CV encontrado, o de 2,2%.

Tabela 1 - Valores obtidos na análise da variação de peso dos TODs A, T e P (n = 60).

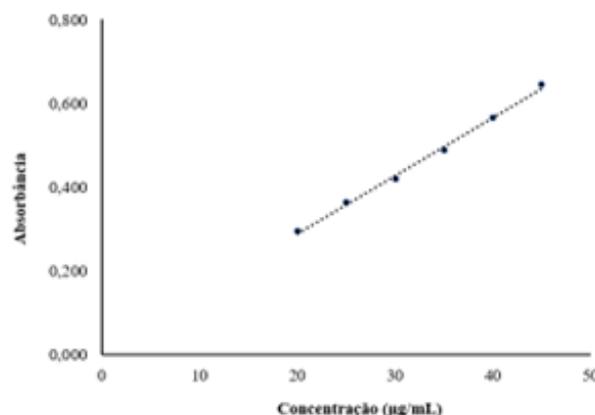
TOD	Peso médio (mg) (\pm DP)	CV (%)	LV (%)	LIV (mg)	LSV (mg)	Menor peso (mg)	Maior peso (mg)	Unidades fora do LV
A	74,45 (\pm 2,26)	3,03	10,0	67,01	81,90	57,00	82,00	5
T	145,57 (\pm 11,46)	7,87	7,5	134,65	156,50	101,00	172,00	36
P	67,88 (\pm 0,25)	0,36	10,0	61,90	74,66	62,00	74,00	1

CV: coeficiente de variação; LV: limite de variação; LIV: limite inferior de variação; LSV: limite superior de variação.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Finalmente, uma vez que a RDC 67/2007 prevê, para o monitoramento da manipulação de formas farmacêuticas orais sólidas com dose de IFA inferior a 5 mg, a análise do teor de IFA, o ensaio foi realizado. Através da determinação do teor é possível verificar se a quantidade de IFA declarada está em conformidade com os limites máximo e mínimo especificados (COSTA; GOMES, 2017). Não há recomendação para faixa de teor de anlodipino na Farmacopeia Brasileira para a forma farmacêutica em estudo. Para comprimidos, o critério de aceitação descrito na Farmacopeia Americana (USP, 2011) é de 90 a 110%, sendo este empregado no presente trabalho para aprovar ou não os resultados. A equação da reta obtida após linearização dos dados foi $y = 0,0138x + 0,013$ e o valor do coeficiente de correlação de Pearson (r) calculado foi 0,9984, demonstrando a existência de boa correlação entre as variáveis, pois, quanto mais próximo de 1 o valor de r, maior a correlação existente entre estas (BRITO *et al.*, 2003). A reta analítica obtida para o BA padrão secundário pode ser vista na Figura 4.

Figura 4 - Reta analítica para o BA padrão secundário em sistema solvente HCl:metanol (5:95), determinada a 364 nm.



Fonte: Elaborado pelos autores.



Na Tabela 2 são dados os valores do teor de BA contido nas amostras de TODs analisadas, que variou de 86,69 a 99,45%. Segundo critério adotado, o produto A foi reprovado, pois apresentou teor abaixo de 90%. Foram aprovadas amostras das farmácias T e P, embora o coeficiente de variação para esta última seja superior a 6,30%. Medicamentos com doses do IFA abaixo da quantidade declarada, como é o caso de amostras dos TODs A, podem causar falhas do esquema terapêutico, em função de doses subterapêuticas (SILVA; OLIVEIRA, 2017).

Tabela 2 - Valores obtidos no ensaio de teor (n = 30).

	Produto A	Produto T	Produto P
Teor (mg) (\pm DP)	2,17 (\pm 0,67)	2,49 (\pm 3,79)	2,25(\pm 5,70)
Teor (%) (CV%)	86,69 (0,64)	99,45 (1,97)	90,00 (6,30)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Sukhavasi e Kishore (2012) analisaram o teor de BA em TODs contendo 10 mg do IFA e obtiveram variação de teor entre 99,31 e 101,31%. Para os autores, os resultados demonstraram que o processo de produção foi adequado e que a administração de doses seguras e eficazes é possível. Resultados semelhantes foram obtidos por Krushnan *et al.* (2013) e Badwar *et al.* (2019), que obtiveram valores de teor de BA incorporados em formulações orais orodispersíveis contendo BA superiores a 95%.

Qualidade dos TODs segundo requerimentos não farmacopeicos

Entre os testes descritos na literatura para TODs, o diâmetro e a espessura são determinações de fácil execução e fornecem informações importantes que podem ser correlacionadas ao peso das unidades posológicas, à uniformidade de dose e ao processo produtivo (ORDONES *et al.*, 2012). Apesar de não ser um ensaio farmacopeico, a determinação destes parâmetros é importante para monitorar o processo de manipulação de TODs e outras formas farmacêuticas produzidas por compressão e moldagem. Os resultados encontrados na determinação da espessura corroboram os achados do peso médio (Tabela 3).

A pequena variação nos valores do diâmetro pode ser explicada pela padronização dos orifícios dos moldes, que devem ser todos do mesmo tamanho. Já a espessura, depende também do procedimento de manipulação, uma vez que pode permanecer um excesso de massa úmida nas cavidades dos moldes, levando à variação deste parâmetro e, contribuindo para variações do peso. A semelhança entre os parâmetros peso médio e espessura para as amostras obtidas da farmácia P mostra que não houve variações significativas durante o processo de manipulação, que pode ser considerado sob controle (JOSHI *et al.*, 2015).

Tabela 3 - Valores do diâmetro e espessura dos TODs (n = 60).

	Diâmetro			Espessura		
	A	T	P	A	T	P
Média (mm) (\pm DP)	6,17 (\pm 0,09)	8,32 (\pm 0,13)	5,53 (\pm 0,18)	2,89 (\pm 0,12)	3,16 (\pm 0,13)	3,56 (\pm 0,13)
CV (%)	1,51	1,58	1,28	4,29	4,20	3,53

Fonte: Elaborado pelos autores.

Naik *et al.* (2016) realizaram a determinação da espessura em TODs produzidos com olanzapina



(um antipsicótico), que permaneceu de 3,56 a 3,63 mm, com pouca variação entre as unidades posológicas, sugerindo que o processo produtivo foi adequado. Pabari e Ramtoola (2012) analisaram a espessura de TODs, que variou de 2,55 a 2,91 mm e, segundo os autores, unidades que apresentavam maior espessura, apresentaram também maior peso médio. No presente trabalho, amostras dos TODs T, de maior diâmetro, apresentaram o maior peso médio.

A partir dos resultados apresentados na Tabela 3 é também possível inferir que cada farmácia utilizou um tipo de molde para a manipulação dos TODs, dando origem a produtos com dimensões variadas. Há vários tipos de moldes disponíveis comercialmente, preparados a partir de materiais, como alumínio, borracha, silicone ou policloreto de vinila (PVC), contendo dimensões variadas, destinados ao preparo de TODs com diferentes pesos (FERREIRA, 2017).

Entre os pontos importantes a serem monitorados na manipulação de formas farmacêuticas sólidas preparadas por moldagem, tais como TODs, pastilhas, gomas e supositórios, a calibração prévia das cavidades dos moldes, a fim de verificar a quantidade de base deslocada pelos IFAs e assegurar a uniformidade de dose, merece destaque e deve ser atendida (ALEXANDER *et al.*, 2013). Ainda, segundo a Farmacopeia Americana (USP, 2014), a complexidade na manipulação de produtos não estéreis pode ser categorizada em três tipos: simples, moderada e alta. A manipulação de preparações que requerem cálculos ou procedimentos especiais como a calibração de cavidades de moldes de unidades posológicas para fins de determinação das quantidades de componentes, é atividade de complexidade moderada. Kalmar *et al.* (2014) realizaram um estudo a fim de prospectar os principais erros observados na manipulação de supositórios e, segundo os autores, erros de cálculo e de falta de uniformidade de dose, foram os principais. Para os autores, a aplicação de fatores de deslocamento é de grande importância na manipulação de supositórios moldados, favorecendo a obtenção de uniformidade de dose do IFA nas unidades posológicas, independente das diferentes densidades do IFA e das bases. Alexander *et al.* (2013) fizeram observações semelhantes. Assim como em supositórios, a calibração dos moldes de TODs é de extrema importância para a obtenção de um peso médio adequado, que atenda as especificações vigentes. Uma vez que informações sobre a composição das formulações e técnicas de preparo não foram solicitadas às farmácias, a fim de assegurar que fossem empregados processos rotineiros na manipulação, estas não estão disponíveis para discussão.

Embora não existam métodos específicos para o teste de desintegração dos TODs, segundo o FDA (2008) e a Farmacopeia Europeia (2020), a rápida desintegração na cavidade bucal, mesmo na presença de pequeno volume de saliva, é um dos aspectos que diferencia esta forma farmacêutica dos demais sólidos orais. O tempo máximo previsto para desintegração é entre 30 e 180 s, respectivamente. Portanto, a avaliação deste atributo de qualidade se faz necessário, a fim de avaliar se as formulações podem ser caracterizadas ou não como TODs. Os resultados encontrados no ensaio de determinação no tempo de desintegração podem ser vistos na Tabela 4.

Tabela 4 - Resultados obtidos na determinação no tempo de desintegração dos TODs em água purificada e em tampão saliva-simulado (37° C) (n = 3).

	Produto A		Produto T		Produto P	
	Água	TSS	Água	TSS	Água	TSS
Tempo (s)	342,22	287,78	65,00	51,67	DI	DI
	(±115,05)	(±93,60)	(±10,64)	(±22,90)		
CV (%)	33,62	32,52	16,37	44,33	-	-

DI: desintegração imediata.

Fonte: Elaborado pelos autores.



Somente os TODs P atenderam ambas as recomendações de tempo de desintegração, para os dois meios testados, já que as amostras se desintegraram imediatamente quando colocadas em contato com estes. Amostras dos TODs T desintegraram em aproximadamente 1 min, atendendo a recomendação da Farmacopeia Europeia (2020) mas não do FDA (2008). Já as amostras dos TODs A foram reprovadas neste critério, pois demoraram mais de 3 min para sofrerem desintegração nos meios estudados. O tempo elevado para a desintegração dos TODs A sugere que na formulação foi empregado diluente insolúvel, que esta possui excesso de aglutinantes ou escassez de desintegrantes. Estes últimos excipientes são aqueles que asseguram a rápida desintegração em TODs, sendo empregados em proporções elevadas, como a croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio e crospovidona, considerados superdesintegrantes (GUPTA; SAQUIB; AGARWAL, 2012; JÚNIOR *et al.*, 2013; GHOURICHAY *et al.*, 2021). Comprimidos de dissolução rápida de BA contendo croscarmelose sódica na concentração de 6% apresentaram tempo de desintegração de 11 s, inferior ao das amostras preparadas com crospovidona ou amido glicolato de sódio (BHARDWAJ, BANSAL, SHARMA, 2010).

Gokul *et al.* (2011) desenvolveram comprimidos de dissolução rápida com BA a partir da mucilagem de psilium (*Plantago ovata*), adicionado como superdesintegrante de origem natural. Segundo os autores, a concentração da mucilagem foi considerada fator chave para a taxa de desintegração, com diminuição no tempo de acordo com o aumento na concentração do superdesintegrante. Badwar *et al.* (2019) prepararam TODs de BA pelo método de compressão por moldagem, empregando amido glicolato de sódio e croscarmelose sódica, dois super-desintegrantes e obtiveram tempos de desintegração entre 15 e 31 s. Krushnan *et al.* (2013) empregaram os mesmos desintegrantes e obtiveram valores para o tempo de desintegração entre 9 e 39 s. Novac *et al.* (2022) prepararam TODs de BA complexado com ciclodextrinas e obtiveram valores para o tempo de desintegração que variaram entre 11 e 18 s em tampão saliva simulado e, de 13 a 21 s em água.

A umidade residual é outro parâmetro relevante para a estabilidade de TODs, já que estes são formas farmacêuticas que contêm elevada proporção de excipientes capazes de capturar água. Os valores da umidade residual encontrados no presente trabalho variaram de 3,17 a 5,78%, com coeficiente de variação (CV) acima de 15% para todos os lotes (Tabela 5). Não foram encontradas na literatura, recomendações para a umidade residual em TODs. Segundo Roshan e Keerthy (2021), formas farmacêuticas de desintegração oral rápida são higroscópicas e requerem condições de acondicionamento e armazenagem adequados para manter a integridade física sob condições normais de temperatura e umidade. No presente trabalho, os altos valores do CV para a umidade residual podem ser correlacionados a problemas no acondicionamento. De fato, como mencionado anteriormente, não havia dessecante em nenhuma das embalagens recebidas e os TODs A não foram entregues acondicionados em embalagem secundária.

Tabela 5 - Resultados obtidos pela análise da umidade residual (UR%) (n = 30).

	Produto A	Produto T	Produto P
Média (%)	5,75	3,17	5,78
CV (%)	16,61	21,28	15,86

Fonte: Elaborado pelos autores.

Por fim, a resistência mecânica das amostras foi pesquisada, uma vez que TODs devem suportar a retirada dos moldes, o manuseio durante a embalagem e o transporte e, a retirada dos blisters para uso. A resistência ao esmagamento (dureza) e a perda de pós (friabilidade) são dois parâmetros importantes para a determinação da resistência mecânica. A dureza permite determinar a resistência ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à porosidade. Já a friabilidade mede a resistência das unidades posológicas à abrasão,



sendo medida pela perda de pós de unidades posológicas submetidas ao tombamento (BRASIL, 2019). Os resultados da dureza e da friabilidade obtidos para os TODs são dados na Tabela 6.

Tabela 6 - Valores obtidos nos ensaios de dureza (n = 10) e friabilidade (n = 20).

	Produto A	Produto T	Produto P
Friabilidade (%)	1,70	0,02	7,48
Dureza (N) (\pmDP)	28,40 (\pm 10,82)	17,60 (\pm 6,63)	8,12 (\pm 1,31)
CV (%)	2,67	2,65	1,61

CV= coeficiente de variação.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), a perda máxima de pós a ser admitida é de 1,5%. Por outro lado, resultados encontrados na literatura consultada consideram aceitáveis valores de perda de pós para TODs entre 0,9 a 1 (ROSHAN; KEERTHY, 2021; Satpute; Tour, 2013). Não foram encontradas recomendações para valores mínimos de dureza. Somente as amostras dos TODs T atenderam ao requisito de friabilidade, com perda de pós inferior a 1%. Ao contrário, o maior valor de friabilidade foi observado para os TODs P. Satpute e Tour (2013) pesquisaram a dureza e friabilidade de diferentes formulações de TODs contendo tartarato de metoprolol e observaram que TODs com valores de friabilidade acima de 1% foram os mesmos que apresentaram os menores valores de dureza, como observado no presente trabalho. Badawar *et al.* (2019) prepararam comprimidos de desintegração bucal contendo BA baseados em superdesintegrantes (amido glicolato de sódio e croscarmelose sódica) que apresentaram valores de dureza entre 28,34 e 37,07 N e friabilidade máxima de 0,88%. Valores de friabilidade semelhantes, menor que 1%, foram encontrados por Krushnan *et al.* (2013) e Raj, Punita e Dube (2012).

Conclusão

Amostras de todos os produtos manipulados foram reprovadas em um ou mais parâmetros de qualidade analisados segundo a RDC 67/2007. Embora tenha sido aprovado nos testes de peso médio e teor, a embalagem dos TODs P não continha todas as informações exigidas na resolução, além de apresentar, erroneamente, a indicação da forma farmacêutica pastilha sublingual no lugar de tablete orodispersível. A indicação equivocada de uma forma farmacêutica bem como da via de administração é fator considerado crítico para a eficácia terapêutica e segurança do paciente, não devendo existir dúvida quanto à forma correta de uso do produto. Cabe destacar que não havia dessecante em nenhuma embalagem e que, embora não haja recomendação explícita na legislação, a inclusão de sílica em embalagens de produtos de desintegração rápida contribui para evitar adsorção de umidade e manter a estabilidade do produto. O desempenho insatisfatório das demais amostras analisadas no ensaio de variação de peso pode estar relacionado a problemas ocorridos durante a realização dos procedimentos farmacotécnicos de manipulação, nomeadamente, a não realização da etapa de calibração dos moldes e a não determinação do fator de deslocamento do IFA no respectivo excipiente. Além do não cumprimento dos parâmetros previstos na legislação vigente, os TODs dos lotes A e T, não cumpriram com os requisitos previstos para o tempo de desintegração desta forma farmacêutica, que deve ser de, no máximo, 180 s. Somente as amostras dos TODs T apresentaram boa resistência mecânica. Contudo, estas foram reprovadas nos demais ensaios. Por fim, as grandes variações observadas na determinação do peso, bem como na espessura dos TODs, corroboram para a existência de falhas no processo de manipulação. A análise conjunta dos resultados, com reprovação de todas as amostras, permite inferir que devem ser estabelecidos parâmetros mais rígidos para o monitoramento do processo de manipulação da forma farmacêutica em estudo. Além daqueles previstos na RDC 67/2007 para sólidos orais, outros ensaios não destrutivos podem ser exigidos para a avaliação da qualidade de TODs, tais como



determinação do diâmetro e espessura. Adequações da resolução vigente bem como o reforço da fiscalização técnica nos estabelecimentos também contribuem para assegurar a qualidade dos produtos dispensados.

As principais limitações a serem relatadas são o pequeno número de farmácias envolvidas no estudo, a falta da informação sobre os excipientes das fórmulas farmacêuticas bem como os procedimentos farmacotécnicos empregados na manipulação das amostras analisadas. Ampliar o número de farmácias pode fornecer um panorama mais realista sobre os pontos críticos na manipulação de TODs. Já a descrição qualitativa dos excipientes das formulações assim como o conhecimento dos métodos de preparo podem auxiliar na identificação dos problemas que causaram as não conformidades, favorecendo a elaboração de orientações mais claras e objetivas para o monitoramento da manipulação de TODs pelo setor magistral. Adicionalmente, realizar a manipulação dos TODs no laboratório e analisá-los paralelamente, pode oferecer valores de referência para o setor magistral. Tais limitações podem fundamentar estudos futuros.

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram para a execução do trabalho. Eliseu Polastrelli Pirovani, Rayane Garruth Prata e Geanne Aparecida de Paula realizaram todos os ensaios de controle de qualidade. Vinycius Fernandes da Rocha e Soraya Dias Saleme foram responsáveis por redigirem e revisarem todo o manuscrito. Janaina Cecília Oliveira Villanova orientou o trabalho, coordenou a redação e realizou a revisão do manuscrito.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) pela concessão de bolsas de Iniciação Científica e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa de Mestrado.

Referências

ADHIKARY, D.; BARMAN, S.; RANJAN, R.; STONE, H. A systematic review of major cardiovascular risk factors: a growing global health concern. *Cureus*, v. 14, n. 10, p.1-9, 2022. Doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.30119>

ALEXANDER, K.S.; BAKI, G.; HART, C.; HEJDUK, C.; CHILLAS, S. Comparing suppository mold variability which can lead to dosage errors for suppositories prepared with the same or different molds. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 17, n. 6, p.512-514, 2013.

ANANCHENKO, G.; NOVAKOVIC, J.; LEWIS, J., 2012. Amlodipine besylate. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. p. 31-77. Doi:10.1016/b978-0-12-397220-0.00002-7

ANFARMAG. Panorama Setorial 2022. 46 p. [Internet] Disponível em: <https://conteudo.anfarmag.org.br/panorama-setorial-anfarmag-2022>. Acesso em: 22 Mai. 2024.

BADWAR, M. R.; BORSE, S. L.; JUNAGADE, M. S.; JADHAV, A. G. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablet of amlodipine besylate. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, v. 11, n. 4, p. 132-139, 2019. Doi: <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i4.31288>

BHARDWAJ, V.; BANSAL, M.; SHARMA, P. K. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of amlodipine besylate using different super disintegrants and camphor as sublimating agent. *American-Eurasian Journal of Scientific Research*, v. 5, p. 264-269, 2010.

BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTTI, L. A.; MOTA-GOMES, M. A.; BRANDÃO, A.



A.; FEITOSA, A. D. M.; MACHADO, C. A. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.116, n.3, p.516–658, 2021. Doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>

BHARATHI, A.; RAMAKRISHNA, V.; SOWJANYA, K.; SHOBHA D. K. Formulation development and in-vitro evaluation of orally disintegrating tablets of amlodipine besylate. **International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry**, v.2, n.4, p. 1029-1034, 2012

BONFILIO, R.; EMERICK, G.; JÚNIOR, A.; SALGADO, H. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.34, n.3, p.653-664, 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/133815>

BONFILIO, R.; SANTOS, O.; NOVAES, Z.; MATINATTI, A.; ARAÚJO, M. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.34, n.4, p.527–535, 2013.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. Métodos Gerais. V 1. 6ª edição. Brasília: ANVISA. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, 09 out. 2007. Seção 1, p. 29.

CARVALHO, M.; ALMEIDA, I. F. The role of pharmaceutical compounding in promoting medication adherence. **Pharmaceuticals**. v.31, n.15(9), p.1091, 2022.

COSTA, V. A.; GOMES, W. P. Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Revista Conexão Eletrônica**, v. 14, n. 1, p.101-111, 2017.

ÇULCU, T.; ÇOMOĞLU, T. Fast disintegrating/dissolving tablets. **Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi**, v.39, n.1, p.69-90, 2010. Doi: https://doi.org/10.1501/eczfak_0000000555

DESAI, K. G.; MALLERY, S.; HOLPUCH, A.; SCHWENDEMAN, S. Development and *in vitro-in vivo* evaluation of fenretinide-loaded oral mucoadhesive patches for site-specific chemoprevention of oral cancer. **Pharmaceutical Research**, v.28, n.1, p.2599-2609, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0489-3>

DESAI, N.; REDFEARN, A.; MACLEOD, G.; TULEU, C. How do orodispersible tablets behave *in vitro* in oral cavity model: a pilot study. **Pharmaceutics**, v.12, n.7, p.651, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070651>

DEY, P.; MAITI, S. Orodispersible tablets: a new trend in drug delivery. **Journal of Natural Science, Biology and Medicine**, v.1, n.1, p. 2-5, 2010. Doi: <https://doi.org/10.4103/0976-9668.71663>

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. EP. Strasbourg: Council of Europe, 10th ed., 2020.

FARIA, C.; SANTOS, S. Revisão da Qualidade na Farmácia Magistral. **Revista Técnica do Farmacêutico**, p. 12-13, 2013.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA. Guidance for Industry: Orally disintegrating tablets. 2008. [Internet] Disponível em: <https://www.fda.gov/media/70877/download>. Acesso em: 22 Nov. 2023.



FERREIRA, A. O. Comprimido orodispersível (COD): uma nova forma de individualizar medicamento. 2017. [Internet] Disponível em: <<https://idealequipamentos.com.br//2017/03/Procedimento-de-preparo-dos-comprimidos-orodispersiveis.pdf>>. Acesso em: 01 Jun. 2023.

FLORA, G. D.; NAYAK, M. K. A brief review of cardiovascular diseases, associated risk factors and current treatment regimes. **Current Pharmaceutical Design**, v. 25, n. 38, p. 4063-084, 2019. Doi: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190925163827>

FLYNN, J. T.; KAELBER, D. C.; BAKER-SMITH, C. M.; BLOWEY, D.; CARROLL, A. E.; DANIELS, S. R.; FERRANTI, S. D.; DIONNE, J. M.; FALKNER, B.; FLINN, S. K.; GIDDING, S. S.; GOODWIN, C.; LEU, M. G.; POWERS, M. E.; REA, C.; SAMUELS, J.; SIMASEK, M.; THAKER, V. V.; URBINA, E. M. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. **American Academy of Pediatrics**, v. 140, n. 3, p.1-72, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>

GHOURICHAY, M. P.; KIAIE, S. H.; NOKHODCHI, A.; JAVADZADEH, Y. Formulation and quality control of orally disintegrating tablets (ODTs): recent advances and perspectives. **BioMed Research International**, v. 2021, n. 1, p.1-12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/6618934>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GOMES, N. D. B.; COSTA, C. Q. L.; CAMPELO, L. S. M. R.; FERNANDES, F. P. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 1, p.172-182, 2020.

GOKUL, G. G.; PANDE, S. D.; AHMAD, A.; JEJURKAR, L.; BIRARI, T. Development and characterisation of fast disintegrating tablet of amlodipine besylate using mucilage of plantago ovata as a natural superdisintegrant. **International Journal of PharmTech Research**, v. 3, n. 2, p. 938-945, 2011.

GUGULOTHU, D.; DESAI, P.; PANDHARIPANDE, P.; PATRAVALE, V. Freeze drying: exploring potential in development of orodispersible tablets of sumatriptan succinate. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 41, n. 3, p. 398-405, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.871551>

GUPTA, D. K.; SHARMA, R. D.; GUPTA, R.; TYAGI, S.; SHARMA, K. K.; CHOUDHARY, A. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of salbutamol sulphate. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, n. 8, p. 2675-2678, 2012. Doi: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3\(8\).2775-78](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(8).2775-78)

GUPTA, S.; SAQUIB HASNAIN, M.; AGARWAL, S. S. Formulation and evaluation of oral disintegrating tablets of itopride hydrochloride using ion exchange resins as drug carrier. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 3, p. 207-218. 2012.

IVANOVA, E.; RUZGIENĖ, D.; AŽUKAITIS, K.; JANKAUSKIENĖ, A. Pharmacological treatment of arterial hypertension in children and adolescents in lithuania. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 21, p. 13949, 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph192113949>

JOSHI, K.; ASTHANA, A.; ASTHANA, G. S.; PANDE, S. Optimisation of orodispersible tablet of amlodipine, ramipril in fixed dose combination by using quality by design (QBD) approach. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 7, n. 11, p. 917-922, 2015.

JÚNIOR, M. S.; JÚNIOR, E. C.; SANTOS, A. J. Influência de parâmetros físico-químicos sobre o tempo de desintegração de comprimidos de paracetamol. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 19, n. 3, p. 11-16, 2013.



KALMÁR, É.; LASHER, J. R.; TARRY, T. D.; MYERS, A.; SZAKONYI, G.; DOMBI, G.; BAKI, G.; ALEXANDER, K. S. Dosage uniformity problems which occur due to technological errors in extemporaneously prepared suppositories in hospitals and pharmacies. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 4, p. 338-342, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.07.004>

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. (Orgs.). *Farmacologia básica e clínica*. 13ª ed. Porto Alegre: McGraw-Hill. 2017.

KRUSHNAN, S. G.; BRITTO, R. M.; PERIANAYAGAM, J.; PRASAD, R. R. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of amlodipine besylate. **Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology**, v.1, n.4, p. 472-477, 2013.

KUMARI, P. K.; YARRAGUNTLA, S. R.; DEVI, A. L.; MALLIKARJUN, P. N. Formulation and evaluation of orally disintegrating tablets of amlodipine besylate using novel co-processed superdisintegrants. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v.34, n.1, p.17-23, 2015.

LACERDA, C. M. **Tabletes orodispersíveis contendo besilato de anlodipino para uso pediátrico**. 2020. 52f. Monografia (Farmácia). Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, 2020.

LURBE, E.; AGABITI-ROSEI, E.; CRUICKSHANK, J. K.; DOMINICZAK, A.; ERDINE, S.; HIRTH, A.; INVITTI, C.; LITWIN, M.; MANCIA, G.; PALL, D.; RASCHER, W.; REDON, J.; SCHAEFER, F.; SEEMAN, T.; SINHA, M.; STABOULI, S.; WEBB, N. J.; WÜHL, E.; ZANCHETTI, A. 2016. European society of hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 10, p. 1887-1920, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>

MARTINS, S.; JESUS, A. Disfagia no idoso e suas implicações na administração de formas farmacêuticas sólidas orais. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v.32, n.3, p.232-242, 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v32.e3.a2020.pp232-242>

MEIRELLES, L. M. A. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 4, p. 06-26, 2014. Doi: <https://doi.org/10.5216/ref.v11i4.30909>

NAIK, S. B. T.; VENKATESWARLU, K.; CHANDRASEKHAR, K. B. Formulation and *in vitro* evaluation of orodispersible tablets of olanzapine for the improvement of dissolution rate. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 1, p. 177-181, 2016.

NETO, J. L. F. **Avaliação da estabilidade e desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis pediátricos à base de efavirenz**. 2018. 129f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

OLIVEIRA, T.; ANDRADE, L. G. Produção de medicamentos em farmácia de manipulação: análise da qualidade dos fármacos e sua estabilidade. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p.3 78-391, 2021. Doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i9.2221>.

ORDONES, D. S.; CAMARGO, R. L.; TESCAROLLO, I. L. Aspectos relevantes na determinação da uniformidade de doses unitárias de comprimidos de captopril. **Revista Multidisciplinar de Saúde**, v. 4, n. 8, p. 1-18, 2012.

PABARI, R. M.; RAMTOOLA, Z. Effect of a disintegration mechanism on wetting, water absorption, and disintegration time of orodispersible tablets. **Journal of Young Pharmacists**, v. 4, n. 3, p. 157-163, 2012. Doi: <https://doi.org/10.4103/0975-1483.100021>



PENEDO, M. S. **Novel shape in scored orodispersible tablets applying design of experiments**. 2017. 56f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.

RAJ, B. S.; PUNITHA, I. S. R.; DUBE, S. Formulation and characterization of fast disintegrating tablets of amlodipine using super-disintegrants. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 8, p. 118-123, 2012. Doi: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2819>

ROSA, A. M.; CARDOSO, T. F. M.; SVERSUT, R. A.; NUNES, J. DE O.; AMARAL, M. S.; KASSAB, N. M. Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação de anlodipino em comprimidos e avaliação da equivalência farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 96, n. 2, p. 1228-1247, 2015.

ROSHAN, K.; KEERTHY, H. S. Orodispersible tablets: a compendious review. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**, v. 9, n. 3, p. 66-75, 2021. Doi: <http://dx.doi.org/10.22270/ajprd.v9i3.947>

SANT'ANNA, T. B. **A interferência do material de embalagem na estabilidade de um medicamento – estudo de caso (dietilcarbamazina 50 mg)**. 2013. 79f. Monografia (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2013.

SATPUTE, M. M.; TOUR, N. S. Formulation and in vitro evaluation of fast dissolving tablets of metoprolol tartrate. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 783-792, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000400018>

SIAMIDI, A.; PIPPA, N.; DEMETZOS, C. Pharmaceutical compounding: recent advances, lessons learned and future perspectives. **Global Drugs and Therapeutics**, v. 2, n. 2, p. 1-3, 2015. Doi: <https://doi.org/10.15761/GDT.1000115>

SIDDIQI, N.; SHATAT, I. F. Antihypertensive agents: a long way to safe drug prescribing in children. **Pediatric Nephrology**, v. 35, n. 1, p.2049-2065, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04314-7>

SILVA, R. Q.; OLIVEIRA, C. M. Determinação do teor de captopril 25 mg por espectrofotometria de absorção molecular – UV, comercializado em farmácias de manipulação de Vitória da Conquista/BA. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 11, n. 38, p. 799-807, 2017. Doi: <https://doi.org/10.14295/online.v11i38.952>

SHERAZ, M. A.; AHSAN, S. F.; KHAN, M. F.; AHMED, S.; AHMAD, I. Formulations of amlodipine: A review. **Journal of Pharmaceutics**, v. 2016, p. 8961621, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8961621>.

SOUZA, C. B.; DOURADO, C. S.; MILL, J. G.; SALAROLI, L. B.; MOLINA, M. C. B. Prevalence of hypertension in children from public schools. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 1, p. 42-51, 2017. Doi: <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170023>

STEINER, S. A.; TORRES, M. R. F.; PENNA, F. J.; MELO, M. C. B. Adesão ao tratamento de doenças crônicas em pediatria: uma revisão crítica da literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 23, n. 2, p. 5-11, 2013. Doi: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.2013S002>

SUÁREZ-GONZÁLEZ, J.; MAGARIÑOS-TRIVIÑO, M.; DÍAZ-TORRES, E.; CÁCERES-PÉREZ, A. R.; SANTOVEÑA-ESTÉVEZ, A.; FARIÑA, J. B. Individualized orodispersible pediatric dosage forms obtained by molding and semi-solid extrusion by 3D printing: a comparative study for hydrochlorothia-



zide. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 66, n. 1, p. 102884, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102884>

SUKHAVASI, S.; KISHORE, V. S. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of amlodipine besylate by using hibiscus rosa – sinensis mucilage and modified gum karaya. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.3, n.10, p.3975-3982, 2012. Doi: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3\(10\).3975-82](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(10).3975-82)

TEIXEIRA, M. T.; SÁ-BARRETO, L. C. L.; SILVA, D. L. M.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 39, n. 6, p. 372-377, 2016.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP. Amlodipine besylate tablets. Revision Bulletin. 2011. [Internet] Disponível em: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/amlodipine-BesylateTabletsm3575.pdf. Acesso em: 20 Nov. 2023.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP 41: The United States Pharmacopeia/NF 36: The National Formulary. Rockville: United States Pharmacopeial Convention. 2023.

VISHAL, M.; ANUJ, K.; NAVEEN, P.; KUMUD, P.; SANGRAM, S. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of lornoxicam. **International Journal of Drug Development & Research**, v.3, n.1, p. 281-285, 2011.