

AVALIAÇÃO DE CINCO EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE NAPROXENO

Evaluation of five excipients in the profile of dissolution of naproxen magisterial capsules

Isabela de Souza Rett¹
Fernando Tozze Alves Neves²

¹Graduanda do Curso de Farmácia - Universidade do Sagrado Coração (USC)

²Docente do Curso de Farmácia - Universidade do Sagrado Coração (USC)

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

RESUMO

Introdução: o naproxeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) encontrado nas formas farmacêuticas cápsulas e comprimidos. A análise do efeito de diferentes tipos de excipientes na formulação representa uma importante ferramenta no que diz respeito à influência na dissolução. **Objetivo:** analisar o efeito de diferentes tipos e quantidades de excipientes no perfil de dissolução de cápsulas de naproxeno. **Material e Método:** foram manipuladas 4 fórmulas de cápsulas de naproxeno na concentração de 250 mg, com variações de excipientes quanto às concentrações de diluentes, mo-

Recebido em: 05/12/2018

Aceito em: 13/04/2019

lhantes e desintegrantes. No teste de dissolução, foram avaliadas 6 unidades de cada formulação, 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. Para a determinação da porcentagem de princípio ativo liberado em função do tempo no teste de perfil de dissolução, foi previamente construída uma curva de calibração com 5 concentrações diferentes. Segundo USP (2013), a porcentagem mínima de dissolução de comprimidos de naproxeno aos 45 minutos é de no mínimo 80%. **Resultados:** todas as formulações se encontram dentro das especificações farmacopéicas, sendo que a formulação 1 apresentou melhor perfil de dissolução do naproxeno, além de ser a formulação com menor custo de preparo, constatando a influência da quantidade e do tipo de excipiente. **Conclusão:** a melhor combinação dos tipos e quantidades de excipientes em uma formulação magistral é essencial para garantir a qualidade e a eficácia dos fármacos manipulados, especialmente os Classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica.

Palavras-chave: Cápsulas. Excipientes. Classificação. Biofarmacêutica. Dissolução. Naproxeno.

ABSTRACT

Introduction: *Naproxen is a Nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDs) found in pharmaceutical forms capsules and tablets. The analysis of the effect with different kinds of excipients in magistral formulation represents an important tool to the influence on the dissolution. Purpose: to analyze the effect of different kinds and amounts of excipients on the dissolution profile of naproxen capsules. Material and Method: 4 naproxen capsule formulations in the 250 mg concentration were manipulated, with excipient variations regarding concentrations of diluents, wetting agents and disintegrants. In the dissolution test, 6 units of each formulation were evaluated in phosphate buffer pH 7.4 (900mL), paddle + sinker apparatus, 50 rpm, in 6 different collection times, with a reading of the samples obtained at 332 nm. For percentage determination of active principle released in function of time in dissolution profile test, a calibration curve with 5 different concentrations was previously constructed. According to USP (2013), the minimum dissolution rate of naproxen tablets at 45 minutes is at least 80%. Results: all formulations are within pharmacopoeial specifications, and formulation 1 presented a better dissolution profile of naproxen, besides being the formulation*

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

with the lowest preparation cost, noting the influence of the amount and type of excipient. Conclusion: The best combination of the kinds and amounts of excipients in a magistral formulation is essential to ensure the quality and efficacy of the drugs handled, especially Class II in the Biopharmaceutical Classification System.

Keywords: *Capsules. Excipients. Biopharmaceutical classification. Dissolution. Naproxen.*

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são compostos por um (ou mais) princípio ativo juntamente com o(s) excipiente(s), e devem ser destinados a uma via de administração específica na sua forma farmacêutica, podendo esta ser sólida, semi-sólida ou líquida. Dentre as formas farmacêuticas existentes, as sólidas orais são, geralmente, as mais utilizadas. Isto porque, possibilitam a administração de uma única dose exata de fármaco. Quando administrado pela via oral, o fármaco deve passar pelas etapas de desagregação, desintegração e dissolução nos líquidos presentes no trato gastrointestinal, para que, desta maneira, ocorra a absorção do princípio ativo. (MARQUES, 2008; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

As cápsulas são um exemplo de forma farmacêutica sólida oral (FFSO), que possuem de forma combinada o princípio ativo juntamente com o(s) excipiente(s) dentro de um invólucro solúvel que pode ser duro ou mole, com diferentes tamanhos e formas, contendo, geralmente, uma dose única da substância ativa. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

Os excipientes, também conhecidos como adjuvantes farmacêuticos, estão presentes na maior parte da composição das cápsulas e são responsáveis por auxiliar algumas de suas características físico-químicas, desempenhando, assim, funções como: conservantes, diluentes, deslizantes, aglutinantes, desagregantes, tensoativos, dentre outras. Desta maneira, garantem ao fármaco uma forma farmacêutica mais adequada e elegante para sua administração. (SENA, 2014).

Dentre as diferentes classes de medicamentos disponíveis no arsenal terapêutico, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) representam os principais fármacos utilizados para tratamentos de dores, inflamações e edemas. Entre estes fármacos, destaca-se o naproxeno, que possui, principalmente, propriedades analgésicas e antipiréticas, podendo também ser utilizado para o tratamento de pa-

tologias como artrite reumatoide e distúrbios musculoesqueléticos. (COUTO, 2017).

Segundo Da Silva e Volpato (2002), o naproxeno apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade nas membranas do trato gastrointestinal, sendo classificado como classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Este sistema foi desenvolvido em 1995 por Amidon e colaboradores, com a finalidade de classificar os fármacos de acordo com seus parâmetros de solubilidade e permeabilidade, pois tais parâmetros são de extrema importância e estão diretamente ligados à absorção dos fármacos no organismo.

Desta forma, a classificação dos fármacos por este sistema tem o objetivo de substituir testes de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*. Esta mudança reduziria o número de pessoas sadias submetidas aos testes de bioequivalência, o tempo e os gastos necessários para a realização dos estudos, principalmente para os fármacos que nos testes de dissolução *in vitro* estabeleceram a bioequivalência por serem altamente solúveis e altamente permeáveis (classe I). (ARRUNATÉGUI et al., 2015; BONAMICI, 2009; FERREIRA, 2008).

Por serem classe II, as formulações de naproxeno devem apresentar, em sua constituição, adjuvantes farmacotécnicos 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 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. (PITA, 2004).

Sendo assim, a avaliação da qualidade de cápsulas por meio da realização do método de perfil de dissolução comparativo, que é considerado um dos métodos mais representativos *in vitro* quanto à porcentagem de liberação, o fármaco em função do tempo, torna-se uma importante ferramenta para o delineamento de excipientes em formulações magistrais. (FERREIRA, 2008).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram desenvolvidas e manipuladas quatro fórmulas de cápsulas de naproxeno na concentração de 250 mg. As variações entre os excipientes utilizados foram relativas às concentrações dos agentes diluentes, molhantes e desintegrantes. (Tabela 1).

Inicialmente, foram tamisados em malha 500 mm, a fim de normalizar o tamanho das partículas, todos os componentes das formulações e posteriormente pesados separadamente conforme previa-

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

mente estabelecido na Tabela 1. Para proporcionar melhor uniformidade às cápsulas, foi realizada a regra da distribuição geométrica em graal de porcelana.

Tabela 1 - Excipientes utilizados nas quatro (4) formulações das cápsulas de naproxeno contendo 250mg

Fórmulas	Lauril Sulfato de sódio []	Amido glicolato de sódio[]	Dióxido de Silício Coloidal []	lactose+celulose microcristalina[]	*R\$
F1	1,5	6,0	0,8	50/50	12,35
F2	2,0	8,0	0,8	50/50	13,00
F3	1,5	6,0	0,8	25/75	14,03
F4	2,0	8,0	0,8	25/75	14,54

Fonte: Elaborado pela autora.

[] = concentrações dos excipientes em %

Obs.: *valores obtidos da Farmácia de Manipulação Pharmacis, localizada no município de Bauru/SP.

Após esta etapa, os pós-misturados foram colocados sobre o tabuleiro de cápsulas e espatulados para que se obtivesse uma distribuição homogênea até preenchê-las completamente. Com as cápsulas prontas, foram realizados os testes de peso médio e respectivos perfis de dissolução.

Para a realização do teste de dissolução, foram utilizadas 4 formulações magistrais de cápsulas de naproxeno na concentração de 250 mg. Cada formulação foi avaliada individualmente, em sextuplicata, em cubas contendo 900mL de tampão fosfato pH 7,4 previamente desgaseificados e estabilizados na temperatura de $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. As cápsulas foram colocadas nas cubas com o auxílio de *sinker* e o aparato utilizado foi a pá. As cápsulas foram inseridas nas cubas no intervalo de tempo de 10 segundos entre elas, sendo o tempo total de análise de 45 minutos, na velocidade de 50 rpm. Durante este período, foram retiradas alíquotas de 5ml individualmente com o auxílio de cânulas metálicas em seis intervalos de tempo (5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos) da zona média. As alíquotas foram filtradas (funil com papel de filtro), sendo que, 2mL do filtrado foi transferido para um balão volumétrico de 10mL. Em seguida, foi realizada a diluição e o volume foi completado com o meio de dissolução, obtendo-se uma solução final de concentração de 55,55 ppm. As absorvâncias das soluções diluídas finais foram obtidas no comprimento de onda de 332 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. A porcentagem de naproxeno dissolvido no meio foi calculada a partir da equação da reta. Segundo USP (2013), a porcentagem mínima de dissolução de comprimidos de naproxeno ao final de decorridos 45 minutos é de não menos que 80%. A análise estatística dos resultados será re-

alizada por ANOVA, com o teste de Tukey para comparação múltipla, considerando-se significativo $p < 0,05$ em *software Graph Pad In Stat®*, versão 3.10.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da determinação do peso médio de 20 cápsulas individualmente determinadas, foi possível verificar que todas as formulações elaboradas apresentaram os valores dentro das especificações farmacopéicas (Tabela 2).

Tabela 2 - Peso médio realizado com 20 cápsulas de naproxeno, 250mg

Parâmetros	Formulações				Especificação
	F1	F2	F3	F4	
Média	695,21	686,61	673,66	668,93	-
Desvio padrão	24,39	17,64	25,19	17,75	-
DPR (%)	3,51	2,57	3,74	2,65	$\pm 7,5\%$
Mínimo	648,50	641,70	597,20	632,60	-
Máximo	728,90	708,30	706,90	696,80	-

Fonte: elaborada pela autora

Legenda: F1 (fórmula 1); F2 (fórmula 2); F3 (fórmula 3); F4 (fórmula 4); DPR (desvio padrão relativo)

O teste para a determinação do peso médio de FFSO permite verificar se as unidades de um mesmo lote possuem uma uniformidade no peso, levando em conta a homogeneidade do pó contido dentro da cápsula. Sua determinação é considerada de fácil execução, assumindo, assim, um papel de indicador razoável do processo de produção. (SILVA, 2014).

Segundo a Farmacopéia Brasileira (4ª edição), a quantidade necessária para a determinação do peso médio em cápsulas duras é de 20 unidades, independentemente do total de amostras produzidas. A Farmacopéia também impõe que os valores permitidos de variação individual no peso médio são de $\pm 10,0\%$ para cápsulas de até 300 mg e $\pm 7,5\%$ para cápsulas acima de 300 mg. (ALMEIDA, 2010).

O peso médio de formas farmacêuticas sólidas orais, como as cápsulas, é considerado um parâmetro indispensável no controle de qualidade de produtos acabados. Estes fatores permitem avaliar a eficácia e a confiabilidade do processo de produção do fármaco. De forma complementar, a determinação do coeficiente de variação, ou desvio padrão relativo (DPR), possibilita conhecer o grau de varia-

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

bilidade do lote produzido, configurando-o como uma ferramenta essencial para a rotina no controle de qualidade, principalmente nas farmácias de manipulação (ALMEIDA, 2010; SILVA, 2014).

Para a realização do teste de dissolução, foi construída a curva de calibração nas concentrações de 30, 40, 50, 60 e 80 ppm (Figura 1), e determinada a equação da reta ($y = 0,006811.x - 0,005081$), que foi utilizada para o cálculo das porcentagens de dissolução no perfil comparativo.

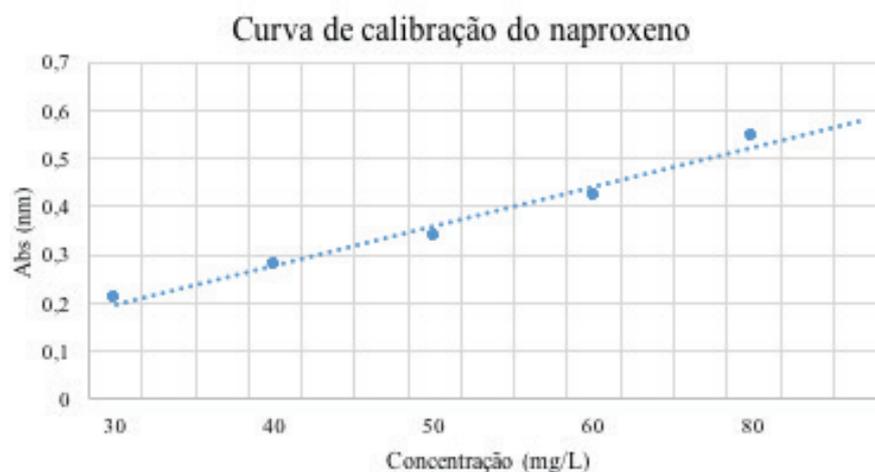


Figura 1 - Curva de Calibração do naproxeno

Fonte: Elaborado pela autora

Após a realização dos testes de perfil de dissolução comparativo para as 4 formulações, foi possível observar que todas apresentaram valores de acordo com as especificações declaradas pela farmacopeia (não deve ser inferior a 80,0% depois de decorridos 45 minutos de teste), demonstrados por meio das médias das porcentagens em cada um dos tempos de análise (Tabela 3). Para melhor elucidação dos dados apresentados na Tabela 3, foi elaborado um gráfico comparativo de perfil de dissolução com os valores médios obtidos nos tempos de análise das quatro formulações (Figura 2).

Tabela 3 - Tempo de dissolução do naproxeno 250mg, cápsulas em quatro formulações diferentes.

Tempo (min)	F1	F2	F3	F4
5	63,4±35,6	29,5±46,4	26,4±79,5	29,5±57,4
10	88,0±9,4	79,5±9,1	71,6±13,15	75,0±9,0
15	93,8±7,2	82,7±8,1	83,5±8,38	85,3±9,3
20	94,9±7,2	91,5±4,6	90,4±12,12	88,8±8,2
30	96,9±5,6	95,1±5,7	89,1±5,70	92,4±9,9
45	105,9±9,1	98,6±6,4	88,6±6,16	86,5±7,4

Fonte: Elaborada pela autora.
médias ± desvio padrão relativo.

Obs.: os valores de desvio padrão relativo médio acima de 10,0 estão relacionados com às variações individuais das cápsulas principalmente no tempo de 5 minutos, as quais praticamente em todas as formulações testadas e nos tempos de 10 e 20 na formulação 3.

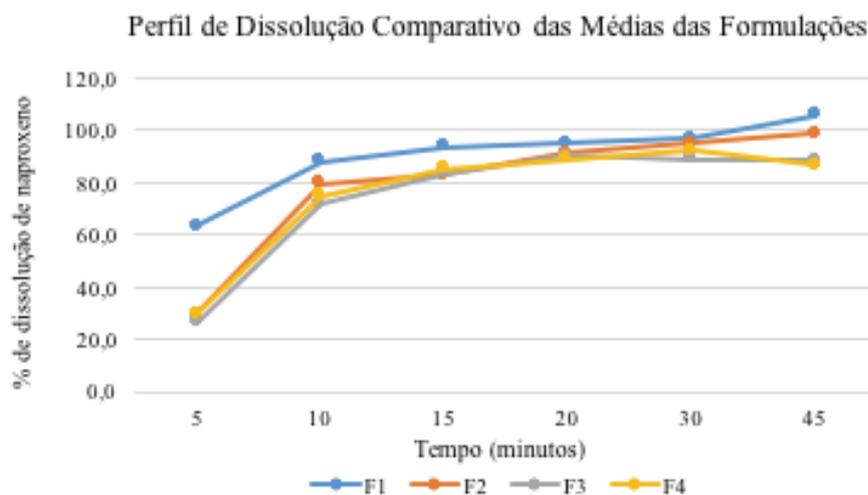


Figura 2 - Perfil de Dissolução Comparativo das Médias das Formulações.

Fonte: Elaborado pela autora

Na figura 2, verifica-se que a formulação 1 (F1) demonstra melhor perfil de dissolução, por além de apresentar uma rápida dissolução já no primeiro período de teste (5 minutos), também demonstra os maiores valores de porcentagem de dissolução em todos os tempos analisados. Em relação aos tipos e às quantidades de excipientes presentes na F1, observa-se que, devido à baixa solubilidade no naproxeno, o amido glicolato de sódio (agente superdesintegrante) foi utilizado para aumentar a desintegração ou dissolução do fármaco nos líquidos do organismo. Este excipiente pode ser utilizado nas

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

concentrações de 2% a 8%, sendo que, em particular, nesta formulação foi utilizado a de 6%. Pessanha *et al.* (2012) consideram que o amido glicolato de sódio favorece a desagregação das partículas nas FFSO por meio do aumento da taxa de dissolução, fator este observado neste trabalho.

Além disso, também foi utilizada a combinação dos excipientes lactose+celulose microcristalina como diluentes, em quantidades iguais na formulação (50%/50%). Ferreira (2008) estabelece que, para fármacos pouco solúveis, nas concentrações de 100 a 1000mg, a combinação da proporção entre estes dois excipientes deve ser de 75%/25%. Entretanto, no caso do naproxeno, tal combinação não foi adequada para garantir ao fármaco propriedades desejáveis à sua formulação, influenciando positivamente no perfil de dissolução e na estabilidade do fármaco.

Segundo Ferreira (2008), o delineamento da formulação farmacêutica de cápsula contendo fármacos classe II depende primeiramente da concentração presente no fármaco, e pode ser classificada em 4 tipos: baixa (< 50mg), moderada (50 a 100mg), alta (100 a 1000mg) e muito alta (> 1000mg). Independentemente da concentração presente, as classes de excipientes molhante e desintegrante devem estar presentes (variando de 1 a 2% e de 4 a 8%, respectivamente) e de forma combinada com deslizantes (variando de 0,2 a 0,8%) e diluentes (normalmente sendo utilizada lactose e celulose microcristalina nas proporções de 75%/25% e 50%/50%).

Outra característica que deve ser observada no delineamento para fármacos com baixa solubilidade, nas concentrações de 100 a 1000mg, a concentração de lauril sulfato de sódio (agente molhante) a ser utilizada deve ser de 2,0%. Entretanto, tal porcentagem não foi necessária para que se obtivesse o melhor perfil de dissolução da formulação com o naproxeno, pois o mesmo já foi obtido com 1,5%. De forma adicional, o lauril sulfato de sódio também colabora para a formulação podendo atuar como agente lubrificante, principalmente para em cápsulas. (MIRANDA; CARDOSO; MORAES, 2013).

Segundo Ferreira (2008), a adição de quantidades específicas de excipientes em fármacos classe II, como o Naproxeno, deve ser levada em conta no momento da formulação. O agente molhante lauril sulfato de sódio deve ser utilizado nas concentrações entre 0,5 a 2,0%. Os agentes desagregantes, como o amido glicolato de sódio na faixa de 2,0 a 8,0%. Já o deslizante, como o dióxido de silício coloidal, deve ser utilizado entre 0,1 a 1,0%. Além disso, também é indicada a combinação de diluentes, como no caso da celulose microcristalina e da lactose na proporção 50%/50%. Tais considerações foram seguidas na etapa de formulação das cápsulas de naproxeno

manipuladas neste trabalho. Em especial, foi comprovado que a proporção 50%/50%, de celulose microcristalina e de lactose, apresentou melhor perfil de dissolução (formulação 1 e 2).

Estudos realizados por Muniz, Junior e Garcia (2012) com o fármaco "nimesulida", também classificado como classe II segundo o SCB, demonstraram que o aumento da porcentagem do amido glicolato de sódio promove uma rápida dissolução. Tal situação difere dos dados obtidos, visto que a formulação 1, que apresenta a menor quantidade de amido glicolato de sódio (6,0%), demonstrou melhor perfil de dissolução. Trovarelli (2015) demonstrou que a adição do amido glicolato de sódio na formulação de cápsulas de nimesulida promoveu um aumento da porcentagem de dissolução, embora a presença concomitante do amido pré-gelatinizado tenha proporcionado a redução da velocidade/taxa de dissolução da formulação, devido ao seu potencial hidrofóbico. Situação semelhante foi observada nas formulações 3 e 4 das cápsulas de naproxeno, que apresentaram uma diminuição da quantidade de lactose e um aumento da quantidade de celulose microcristalina (25/75%, respectivamente), devido às menores características de solubilidade deste último excipiente.

Já Almeida (2016) relata que o aumento da concentração de excipientes utilizados concomitantemente - como um desagregante 4% (amido glicolato de sódio) e um agente molhante 2% (lauril sulfato de sódio) - em concentrações limites, segundo o parâmetro estabelecido por Ferreira (2008), não influenciou significativamente a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo. Tais dados corroboram os valores encontrados neste trabalho, no qual houve o aumento da quantidade de amido glicolato de sódio (de 6% para 8%) e do lauril sulfato de sódio (de 1,5% para 2,0%).

Mansur e Bendicho (2014) também consideram que a influência dos excipientes no perfil de dissolução de fármacos classe II representa um fator extremamente importante. Segundo as autoras, a presença concomitante de excipientes - como um desagregante 25% (croscarmelose) e um agente molhante 2% (lauril sulfato de sódio) em concentrações limites na formulação de cápsulas de cetoprofeno - influencia diretamente e de forma positiva na porcentagem de liberação do fármaco, diminuindo o tempo de dissolução.

A partir da análise estatística pelo método de ANOVA e pós-teste de comparação múltipla *Tukey Kramer*, foi possível verificar que houve maior diferença estatística entre a formulação 1 e as outras formulações nos tempos de 5, 10 e 45 minutos. Tais dados vêm a corroborar as informações previamente citadas de que a formulação 1 apresenta um perfil de dissolução mais rápido e melhor do que as outras formulações avaliadas (Tabela 4).

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

Tabela 4 - Avaliação estatística dos valores da porcentagem de dissolução entre as quatro formulações das cápsulas magistrais de naproxeno

Tempo (minutos)	% Dissolução					
	F1XF2	F1XF3	F1XF4	F2XF3	F2XF4	F3XF4
5	p< 0,05	p< 0,05	p< 0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
10	p>0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
15*	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
20	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
30	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
45	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Fonte: elaborado pela autora

Obs.: *15 min – devido a diferenças estatísticas quanto a distribuição dos valores individuais das amostras foi necessária a utilização do teste múltiplo complementar de Student-Newman-Keuls.

CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que o delineamento de uma formulação farmacêutica sólida oral na apresentação de cápsulas magistrais deve apresentar rigorosamente um estudo qualitativo e quantitativo dos excipientes a serem utilizados, principalmente para atender as necessidades quanto às características de solubilidade e permeabilidade de um princípio ativo.

Somente por meio de estudos de perfil de dissolução torna-se possível avaliar e identificar a melhor combinação das quantidades e dos tipos de excipientes, e a forma como podem influenciar diretamente na capacidade de dissolução do princípio ativo.

Desta forma, conclui-se que a formulação 1 apresentou melhor perfil de dissolução em comparação com as outras 3 formulações avaliadas, praticamente em todos os tempos de análise por meio de comprovação de significância estatística. E por ter sido obtida pelo menor custo de manipulação magistral, foi considerada a formulação de escolha.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, G. A. **Perfil de dissolução comparativo de cápsulas de cetoprofeno**. 2016. 39f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) Centro de Ciências da Saúde. Curso de Farmácia. Universidade do Sagrado Coração. Bauru/SP. 2016
- ALMEIDA, M. L. C.; NASCIMENTO, A. P. F. Análises das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. **Revista Brasileira de Farmácia**. Rio de Janeiro, v. 91, n 3, p. 119-125, 2010.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta Pública nº 50, de 28 de maio de 2007**.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata. (FF-SOLI)**. Resolução nº 897, de 29 de maio de 2003. Diário Oficial da União n 1, seção 104, 2 jun. 2003.
- ARRUNATÉGUI, L. B. et al. Biopharmaceutics classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. Ouro Preto, v. 51, n 1, p. 143-154, 2015.
- BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioensaios**. 2009. 171 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo. São Paulo. 2009.
- COUTO, K. M. **Antiinflamatórios não esteróides: tratamento com naproxeno e sua relação cardiovascular**. 2017. In: II CONGRESSO BRASILEIRO EM CIÊNCIAS DA Saúde. Campina Grande – PB. Anais, Campina Grande: CONBRACIS, 2017.
- DA SILVA, R. L.; VOLPATO, N. M. Meios para a dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v. 38, n. 2, abr./jun., 2002.
- FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3. ed, v.1, São Paulo: Pharmabooks, 2008.
- MANSUR, A. L. R.; BENDICHO, T. L. **Avaliação do efeito de excipientes no perfil de dissolução de diferentes formulações de cápsulas de cetoprofeno**. 2014. 34f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.
- MARQUES, O. C. P. **Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de *Uncaria Tomentosa* com atividade antioxidante**. RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

RETT, Isabela de Souza e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019.

2008. 210 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia). Universidade de Coimbra. Coimbra, 2018.

MIRANDA, L. P.; CARDOSO, M. G.; MORAES, A. J. Proposta de formulações para excipientes-padrão de fármacos classificados pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutico. **Revista Eletrônica da Reunião Anual de Ciências**. Uberlândia-MG. v. 3, n 1, p 1-16, 2013.

MUNIZ, G. S. O.; JÚNIOR, A. Z. O.; GARCIA, M. T. J.; Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. Uberaba-MG. v. 33, n 3, p 361-71, 2012.

NAPROXENO: Comprimidos. Responsável técnico Andreia Cavalcante Silva. Anápolis – GO: Laboratório Teuto Brasileiro S/A, 2014. Bula de Remédio.

PESSANHA, A. F. V. et al. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. **Revista Brasileira de Farmácia**. Recife-PE. v. 93, n 2, p. 136-145, 2012.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G.; Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Joinville-SC. v. 43, n. 4. p. 499-502, 2007.

SENA, L. C. S. et al., Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. São Paulo – SP. v. 5, n 4, p. 25-34, 2014.

SILVA, R. L.; SILVA, L. O. Controle de qualidade quanto a determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogi Guaçu, SP. **Revista FOCO**. Mogi Mirim – SP. v. 15, n 7, p 41-60, 2014.

SOLON, L. G. D. S. **Controle de qualidade físico-químico e biodisponibilidade relativa em ratos de suspensões orais de naproxeno sódico obtidas de farmácias de de manipulação da cidade do Natal-RN**. 2010. 153 f. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2010.

TROVARELLI, F. **Determinação comparativa de parâmetros analíticos do método de dissolução na avaliação de cápsulas de nimesulida**. 2015. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2015.

USP. **THE UNITED STATES PHARMACOPEIA**. USP 36/NF31. Twinbrook Parkway: Rockville. v. 3, p. 4449, 2013.

