



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - *CAMPUS* UNIVERSITÁRIO DE SINOP
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE CLORIDRATO DE RANITIDINA

THAIS FERNANDA FURLAN SILVA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - *CAMPUS* UNIVERSITÁRIO DE SINOP
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE CLORIDRATO DE RANITIDINA

THAIS FERNANDA FURLAN SILVA

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT, *campus* de Sinop como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico, sob a orientação da Professora Dra. Dênia Mendes de Sousa Valladão.

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

S586c Silva, Thais Fernanda Furlan.
Controle de Qualidade de Cápsulas Manipuladas de Cloridrato de
Ranitidina / Thais Fernanda Furlan Silva. -- 2018
35 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientador: Professora Dra. Dênia Mendes de Sousa Valladão.
TCC (graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Mato
Grosso, Instituto de Ciências da Saúde, Sinop, 2018.
Inclui bibliografia.

1. controle de qualidade. 2. cloridrato de ranitidina. 3. cápsulas.
4. manipulação. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE CLORIDRATO
DE RANITIDINA**

THAIS FERNANDA FURLAN SILVA

Trabalho de curso de graduação apresentado e defendido ao Instituto de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Mato Grosso como requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel(a) em Farmácia.

Aprovado em: 31 de 08 de 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Dênia Mendes de Sousa Valladão
Instituto de Ciências da Saúde
UFMT – Campus Sinop
(Orientador)

Prof. Dr. Elton Brito Ribeiro
Instituto de Ciências da Saúde
UFMT – Campus Sinop
(Membro)

Prof. Maycon de Paula Ribeiro Torres
Instituto de Ciências da Saúde
UFMT – Campus Sinop
(Membro)

“Dedico este trabalho à minha família pelo apoio, paciência e compreensão. Agradeço por estarem sempre, por me incentivarem na busca do conhecimento a cada dia e ser exemplo de determinação, força e responsabilidade nesta caminhada”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e coragem durante esta longa caminhada.

Agradeço a minha mãe Rosa e ao meu pai Luiz pelo apoio, incentivo na busca do saber e por ser exemplo de honestidade e hombridade. Obrigada por fazer tudo o que estiver ao alcance para proporcionar o meu bem estar durante os anos de faculdade. E este agradecimento se estende a todos os familiares que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento durante estes anos.

Agradeço ao meu namorado Douglas, pela paciência, pelo incentivo e por estar ao meu lado sempre que precisei ao longo desta caminhada.

Agradeço a minha orientadora, Prof. Dra. Dênia Mendes de Sousa Valladão, por todo o conhecimento transmitido, pela paciência e incentivo para a conclusão deste trabalho. Agradeço também a todos os professores e técnicos que passaram pela minha vida acadêmica, seja na sala de aula ou nos projetos que participei, que tiveram grande influencia na minha formação profissional.

Agradeço aos colegas do laboratório, Alexia Lorenzi Raiser e Maicon de Paula, os quais me auxiliaram nas atividades de pesquisas, e obrigada pela paciência e ensinamento passado ao longo deste período.

Agradeço as minhas amigas Ana Paula Melgarejo e Mariana Conciani Zago pela amizade que passaram dos muros da faculdade. Obrigada pela família que formamos aqui uma sendo suporte para outra não só na faculdade mais na vida também.

Agradeço a todos que estiveram envolvidos na minha caminhada acadêmica e formação profissional, e me fizeram amar a cada dia a profissão que escolhi.

RESUMO

SILVA, T.F.F. **Controle de qualidade de cápsulas manipuladas de cloridrato de ranitidina**. 2018. N° de paginas. 35. Trabalho de Curso de Farmácia – Universidade Federal de Mato Grosso, *Campus* de Sinop.

Palavras-chaves: controle de qualidade, cloridrato de ranitidina, cápsula, manipulação

Para o tratamento de distúrbios gástricos umas das classes de medicamentos mais utilizadas são os inibidores de receptores H_2 da histamina, o qual reduz a secreção ácida gástrica. O cloridrato de ranitidina é um dos representantes mais utilizados desta classe sendo encontrado normalmente na forma de comprimidos, nas doses de 150 e 300 mg. A dispensação de produtos manipulados tem se mostrado uma alternativa quando o paciente procura medicamentos com doses personalizadas ou custos mais baixos, o que resultou em crescente aumento pela procura destes medicamentos. Com o objetivo de avaliar a qualidade de medicamentos manipulados, o presente estudo verificou a qualidade de cápsulas manipuladas de cloridrato de ranitidina de três farmácias (F1, F2 e F3) do estado de Mato Grosso. Os ensaios (identificação, peso médio, desintegração, dissolução, doseamento e uniformidade de doses unitárias) foram realizados conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Os resultados mostraram que as cápsulas manipuladas pelas farmácias F1 e F3 atenderam as especificações da farmacopeia brasileira enquanto que as da farmácia F2 apresentou ensaios fora das especificações estabelecidas do compendio oficial. Desta maneira, observou-se que é necessário um controle rigoroso do processo de manipulação para garantir produtos de qualidade, eficazes e seguros.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
2.1 Distúrbios gástricos	8
2.2 Ranitidina	9
2.3 Formas farmacêuticas sólidas	10
2.4 Farmácias de manipulação e os ensaios necessários para a forma farmacêutica de cápsulas	11
3. ARTIGO	13
4. REFERÊNCIAS	23
ANEXO A- NORMAS DA SIENTIFIC ELETRONIC ARCHIVES	28
ANEXO B- CARTA DE ACEITE DE PUBLICAÇÃO NA REVISTA SIENTIFIC ELETRONIC ARCHIVES	32

1. INTRODUÇÃO

O aparelho digestório é composto de uma série de estruturas ocas formando um único tubo que se inicia na boca e termina no ânus. O esôfago é o órgão para o qual os alimentos são impulsionados após a deglutição. Ele comunica a boca com o estômago. Sua função é transportar os alimentos até o estômago onde são misturados ao suco gástrico, e transportados ao intestino delgado, para o processo final da digestão e absorção de nutrientes. O restante é então levado ao intestino grosso, armazenado e eliminado pela evacuação (TORTORA; DERRICKSON, 2012).

Distúrbios do aparelho digestivo alto são bastante frequentes e acabam sendo uma manifestação de diferentes doenças, mas principalmente das doenças pépticas, ou seja, das doenças determinadas pela disfunção cloridropéptica: a doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE), a úlcera péptica gastroduodenal e a dispepsia funcional (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2008).

Os sintomas relacionados aos distúrbios gástricos envolvem dor epigástrica, desconforto pós-prandial, pirose retroesternal, azia, regurgitação, disfagia, odinofagia e alguns casos os pacientes podem possuir sintomas de náuseas e vômitos (SILVA, 2008).

Na abordagem farmacológica para o tratamento destes distúrbios são utilizados os antagonistas de receptores H_2 , os inibidores de bomba de prótons, os antiácidos e quando necessário, uso de antibióticos, além da recomendação de uma dieta saudável, sem alimentos irritantes, e minimização de situações de ansiedade (BERTACCINI; CORUZZI, 1989; HOOGEWERF; PASRICHA, 2006; RANG; DALE, 2011).

Dentre os medicamentos utilizados, os antagonistas de receptores H_2 são os mais utilizados, onde no mercado estão disponíveis cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina. Dentre essas drogas, a ranitidina é a mais prescrita, apresentando-se em concentrações que variam de 75 até 300 mg. Para que a dosagem seja adequada a cada pessoa, o comércio de produtos manipulados vem aumentando, pois o cliente tem um medicamento personalizado para suas necessidades e a um preço menor (DEF, 2016).

Os medicamentos manipulados oferecerem vantagens em relação ao industrializado, porém ainda existem alguns obstáculos que dificultam o crescimento do setor, sendo o maior deles a falta de credibilidade do produto manipulado pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade (ZARBIELLI; MACEDO; MENDEZ, 2007).

Neste sentido, o desenvolvimento de estudos voltados à análise dos produtos manipulados visa obter dados específicos sobre a segurança dos medicamentos manipulados, indicando sua qualidade final.

Assim, o crescimento do número de farmácias de manipulação no estado de Mato Grosso (ALVES et al., 2009) associado ao fato da ranitidina ser um medicamento muito utilizado na rede pública para DRGE (COSTA, 2013), o objetivo do trabalho foi avaliar a qualidade da ranitidina cápsulas produzidas em três farmácias de manipulação do estado de Mato Grosso.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Distúrbios gástricos

Os distúrbios gástricos comuns são a gastrite e as úlceras. A gastrite é a inflamação do epitélio do estômago, ou seja, da camada de tecido que recobre o mesmo. Essa mucosa age como um protetor à acidez intensa, já que o material contido no estômago apresenta pH extremamente baixo (GOODMAN; GILMAN, 2012). Já a úlcera é uma erosão neste epitélio, como se fosse uma ferida. A úlcera é dita gástrica quando acomete o estômago, e duodenal quando no duodeno (primeira porção do intestino delgado) (BARROS et al., 2010).

Atualmente os problemas gástricos apresentam alta prevalência na população ocidental podendo atingir de 6 a 15% (BARROS et al., 2010) e muitas vezes apresentam caráter recidivante na ausência de medidas terapêuticas ou em casos de não adesão correta ao tratamento (ESPINDOLA, et al., 2015). As principais causas destas desordens gástricas são: uso prolongado de anti-inflamatórios; alimentação inadequada; uso prolongado de ácido acetilsalicílico; infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*; abuso de álcool; refluxo de bile para o estômago; grandes estresses físicos como traumas, queimaduras, cirurgias de grande porte, sepse; gastrite autoimune; insuficiência renal crônica; quimioterapia ou radioterapia; parasitoses; cigarro, dentre outros alometimentos (ESPINDOLA, et al, 2015).

O tratamento envolve desde uma mudança alimentar até a terapia medicamentosa que envolve medicamentos antagonistas dos receptores H_2 , inibidores da bomba de prótons e antibióticos (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010).

Os antagonistas dos receptores H_2 ou bloqueadores H_2 , inibem reversível e competitivamente a ligação da histamina a receptores H_2 , resultando em supressão da secreção ácida gástrica. Estes medicamentos também diminuem indiretamente a secreção ácida gástrica induzida por gastrina e acetilcolina (GOLAN et al., 2014). Desta classe de medicamentos fazem parte a cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina.

Os inibidores da bomba de prótons bloqueiam a H^+/K^+ ATPase (bomba de prótons) da célula parietal e quando comparados a antagonistas dos receptores H_2 , os inibidores da bomba de prótons são superiores na supressão da secreção ácida e na promoção da cicatrização de úlceras pépticas. São representantes desta classe o omeprazol, esomeprazol, dexlanprazol, pantoprazol e lanzoprazol (GOLAN, et al., 2014).

Os antibióticos são utilizados quando há comprovação de infecção pelo *H. pylori* (SILVA, 2002).

2.2. Ranitidina

Quimicamente, a ranitidina é descrita como cloridrato de N'-[2-[[[5-[(dimetilamino) metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Sua fórmula empírica é $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$ com peso molecular de 350,86 (Figura 1) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

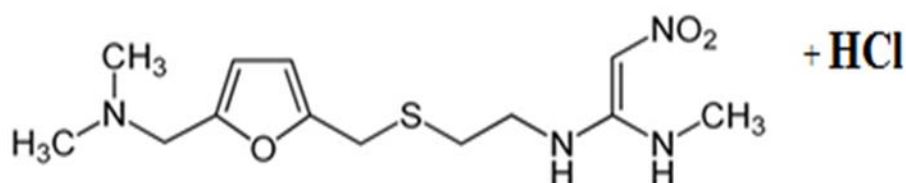


Figura 1. Estrutura química da ranitidina
Fonte: Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, 2010

Apresenta-se na forma de pó cristalino, branco a amarelo pálido, inodoro, sensível à umidade. Possui solubilidade facilmente em água e metanol, ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em cloreto de metileno, praticamente insolúvel em clorofórmio, tem seu ponto de fusão que varia de 69 a 72 °C e tem pH 4,5 a 6,0 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

A ranitidina é o fármaco mais utilizado para distúrbios gástricos (DIAS et.al. 2014) e no Brasil é comercializada na forma comprimido com dosagem de 75mg, 100mg, 150mg ou 300 mg; frasco contendo 120 ml (75 mg/5 ml) ou 120 ml (150 mg/10 ml) de xarope e solução injetável de 2 ml ou 5 ml (50 mg) em ampolas, com alguns dos seguintes nomes comerciais: Antak®, Antidin®, Antrox®, Bloculcer®, Label®, Logat®, Neosac®, Pylorid®, Ranidin®, Ranidina®, Ranidine®, Raniflex®, Ranilup®, Ranitil®, Ranitol®, Ranitrat®, Ranitzen®, Ranytisan®, Ulcerit®, Ulcerocin®, Ulceron®, Zylium®. Ainda, é comum a comercialização dos fármacos na forma manipulada (BARROS et al., 2010).

A ranitidina apresenta algumas interações medicamentosas como: aumento das concentrações de ciclosporina, fenitoína, gentamicina, midazolam, metoprolol e quinidina. Diminui a absorção de vitamina B₁₂, cetoconazol e itraconazol. Pode alterar os níveis séricos de varfarina, sulfato ferroso e procainamida e antiácidos podem diminuir a sua absorção (BARROS et al., 2010).

A seletividade da ranitidina se deve à semelhança estrutural com a molécula de histamina, melhorando seu efeito farmacológico e reduzindo os efeitos colaterais. O protótipo do grupo de bloqueadores H_2 foi a cimetidina, a qual passou por alterações estruturais, resultando então na ranitidina que apresenta maior potência e seletividade em relação ao seu protótipo (BARREIRO; FRAGA, 2005; NUNES et al., 2005).

2.3. Formas farmacêuticas sólidas

As formas farmacêuticas são as formas físicas de apresentação do medicamento, e elas podem ser classificadas em sólidas, líquidas, semissólidas e gasosas. As formas sólidas podem ser pós, granulados, comprimidos, drágeas, cápsulas, supositórios e óvulos (LACHMAN, 2001).

Os pós são misturas de fármacos e/ou substâncias químicas finamente divididas e na forma seca. Obtidos por pulverização de substâncias dessecadas a mais baixa temperatura possível não devendo ultrapassar os 45°C. Podem ser administrados por via tópica, oral e parenteral. As especialidades médicas que mais utilizam este tipo de forma farmacêutica são a pediatria e a geriatria (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Os grânulos são constituídos por substâncias medicamentosas associadas a açúcar e/ou adjuvantes, cujo conjunto tem aspecto homogêneo. São preparados umedecendo-se o pó ou mistura de pós e passando a massa umedecida por uma tela (tamis) para que após secagem produza os grânulos no tamanho desejado (AUTON, 2005).

Comprimidos são preparações que podem conter um ou mais componentes ativos, obtidas pela compressão de volumes uniformes de partículas. Enquanto que as pílulas são preparações farmacêuticas pequenas de consistência firme, sensivelmente esférica, e que se destinam a serem deglutidas sem mastigar. Seu peso varia entre 0,1 e 0,5g. Podem ser gastrossolúveis ou gastrorresistentes (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2011).

As pastilhas e gomas são preparações, de formato variado, que contêm substâncias aromatizantes, destinadas a dissolverem lentamente na cavidade oral sendo de uso local ou sistêmico. São formas destinadas a se dissolverem lentamente na boca. (LACHMAN, 2001).

As cápsulas, preparações amplamente utilizadas, são constituídas de doses unitárias de fármacos, onde o invólucro de natureza e dimensões variadas pode conter substâncias ativas de caráter sólidos, pastosos ou líquidos que são administradas por via oral (GENNARO, 2004).

2.4. Medicamento magistral e os ensaios necessários para a forma farmacêutica de cápsulas

A maioria das formas farmacêuticas sólidas produzidas em farmácias de manipulação são cápsulas, por apresentarem boa proteção ao fármaco, visto que podem mascarar características organolépticas indesejáveis, grande flexibilidade na dosagem, permite a combinação de 2 ou mais fármacos, permite diversas escalas, cores e tamanhos (PETRY et al., 1998), viabilizando a manipulação de ativos usualmente formulados em comprimidos.

Os ensaios para avaliação da qualidade em cápsulas englobam ensaios físicos, físico-químicos e microbiológicos.

Para os parâmetros físico e físico-químicos de cápsulas devem ser realizados ensaios de Identificação, Pureza, Doseamento e os ensaios específicos para a forma farmacêutica, que são Peso médio, Desintegração, Dissolução, Uniformidade de doses unitárias, Dimensões, Aspectos visuais e Cor (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Na farmácia de manipulação são exigidos os ensaios de descrição, aspectos, caracteres organolépticos, peso médio, teor e uniformidade de conteúdo segundo a RDC 67 (BRASIL, 2007).

O teste de determinação de peso visa verificar se o preenchimento dos invólucros ocorreu de modo uniforme (GIL, 2007).

O teste de uniformidade de dose é realizado nas amostras que passaram no teste de determinação de peso, e tem por finalidade verificar se o teor de uma determinada substância ativa é aproximadamente o mesmo em cada unidade da amostra analisada, ou seja, verificar a homogeneidade da mistura de pós que foi encapsulada, o que confere que o medicamento seja administrado em doses homogêneas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Já o ensaio de dissolução permite verificar se as cápsulas irão se romper no tempo esperado e liberar os ativos nela contido para que a quantidade necessária possa ser dissolvida nos líquidos fisiológicos e absorvidos, com isso, exercer sua ação terapêutica. Este teste é realizado em condições bem definidas em farmacopeias (CAIAFFA et al., 2002).

Na farmácia, mais importante que o controle de qualidade do produto acabado, é o controle de processos, a validação e a padronização dos procedimentos, bem como a identificação das etapas que representam risco à qualidade final da preparação, já que não é viável realizar os testes da mesma maneira que as grandes indústrias, que o fazem lote a lote (PINHEIRO, 2008). Assim, o presente trabalho visou verificar a qualidade de cápsulas contendo ranitidina manipuladas em farmácias de manipulação do estado de Mato Grosso.

3.ARTIGO

O artigo foi elaborado de acordo com as normas da Revista Sientific Eletronic Archives (Anexo A), à qual foi submetido.

QUALITY CONTROL OF RANITIDINE HYDROCHLORIDE COMPOUNDED CAPSULES

Abstract

The class of medicines most used for the treatment of gastric disorders is histamine H₂ receptor inhibitors, reducing the gastric acid secretion. Ranitidine hydrochloride is one of the most used agents of this class, usually found as 150 and 300 mg tablets. Dispensing extemporaneous compounds has been shown as alternative when patient seeks for medicines with personalized doses or lower cost, resulting in a progressive increase of this type of medicine. Aiming to evaluate the quality of extemporaneous compounding, this work verified the quality of ranitidine hydrochloride capsules from three compounding pharmacies (F1, F2 and F3) of the state of Mato Grosso. Trials were conducted according to Brazilian Pharmacopeia. Results showed that compounded capsules from F1 and F3 met the Brazilian Pharmacopeia specifications while the F2 ones were out of specification limits. Therefore, it was observed that it is needed a strict control over the compounding process to assure quality, effective and safe products.

Keywords: control, quality, ranitidine hydrochloride, capsule.

Introduction

The digestive system can be divided into two main parts: the alimentary tract and accessory organs. On embryologic grounds, the Gastrointestinal (GI) tract should be divided into upper (mouth to major papilla in the duodenum), middle (duodenal papilla to transverse colon), and lower (mid-transverse colon to anus). Associated with the alimentary tract are the following accessory organs: salivary glands, teeth, tongue, pancreas, liver and gallbladder (Tortora & Derrickson, 2012).

Disorders in the digestive system lead to the occurrence of several diseases, mainly peptic diseases, in other words, diseases determined by dysfunction in chloric and peptic balances and their actions, such as: gastro esophageal reflux disease (GERD), peptic ulcer disease (PUD) and functional dyspepsia (FD) (Silva, 2008).

The symptoms related to these gastric disorders include epigastric pain, postprandial discomfort, retrosternal heartburn, heartburn, regurgitation, dysphagia, odynophagia and in some cases patients may have nausea and vomiting (Silva, 2008).

The pharmacological approach for the treatment of these disorders uses H₂ receptor antagonists, proton pump inhibitors, antacids and, if necessary, antibiotics, in addition to the recommendation of a healthy diet without irritants, avoid the use of drugs that can attack the gastric mucosa and minimize anxiety situations. (Rang & Dale, 2011; Bertaccini & Coruzzi, 1989; Hoogewerf & Pasricha, 2006; Silva, 2008).

Among other medicines, H₂ receptor antagonists are the most widely used ones, with cimetidine, ranitidine, famotidine and nizatidine available on the market. Among these drugs, ranitidine hydrochloride is the most prescribed one, available in concentrations ranging from 75 to 300 mg (Barros et al., 2010). In order to have dosages individually customized, the trade in compounding products has been increasing, since the patient may have a medicine prepared for his needs and at a lower price. (Barros et al., 2010).

The compounded drugs offer advantages over the industrialized ones, however there are still some obstacles that hinder the growth of this sector, and the biggest one is the lack of credibility of the product compounded by the absence of strict quality control (Zarbielli, Macedo & Mendez, 2007).

In this respect, the development of studies regarding the analysis of compounding products aims to obtain specific data on the safety of these medicines, indicating their final quality.

The Brazilian Pharmacopeia (Brasil, 2010) establishes the limits of acceptability and the tests that must be performed to guarantee the quality of products. According to the Resolution of the board of directors - RDC N°. 67, OCTOBER 8, 2007 (Brasil, 2007), compounding pharmacies must perform, at least, description, appearance, organoleptic characteristics and average weight tests for solid dosage forms. In order to oversee the compounding process, content determination and content uniformity of the active ingredient of at least one formula must be performed every three months of the pharmaceutical unit containing the drug in a quantity equal to or lower than 25 mg (Brasil, 2007; Gianotto et al., 2008).

Therefore, due to the increase in the number of compounding pharmacies in the state of Mato Grosso along with the fact that ranitidine hydrochloride is a widely used drug in the public network for GERD, the goal of this work was to evaluate the quality of ranitidine hydrochloride capsules produced in three compounding pharmacies in the state of Mato Grosso.

MATERIAL AND METHODS

Samples

Ranitidine hydrochloride capsules 300 mg, produced in three compounding pharmacies in Sinop - MT, identified by the letters: F1, F2 and F3.

Ranitidine reference substance (SQR)

Arte Farma provided Ranitidine hydrochloride reference substance with assigned purity of 99.0 %.

Reagents

All reagents used were of analytical grade: distilled water, hydrochloride acid (Synth®), methanol (Synth® and Neon®).

Identification

Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) was used to identify ranitidine hydrochloride in three different capsule formulations using an Affinity-1 Fourier Transform infrared spectrophotometer (Shimadzu®). Spectra were recorded at room temperature at range 3500-500 cm^{-1} . After recording a background spectrum, potassium bromide pellets containing around 1-2% of ranitidine hydrochloride were prepared and immediately analyzed by FTIR spectrophotometer. For each sample, 20 scans were recorded with 4 cm^{-1} resolution.

Weight variation

This test was performed according to the Brazilian Pharmacopoeia (Brasil, 2010). Twenty capsules of each pharmaceutical product (*F1*, *F2* and *F3*) were weighed individually using an analytical balance. The average weight, standard deviation and variation coefficient were further calculated. For capsules weighing less than 300 mg the variation limit is 10%, while for those with a weight greater than 300 mg, the variation allowed is 7.5%. None of the units tested could be above or below twice the indicated percentages (Brasil, 2010).

Disintegration test

The disintegration time of capsules was performed according to the Brazilian Pharmacopoeia (Brasil, 2010). Six capsules of each product (*F1*, *F2* and *F3*) were placed in each compartment of the disintegration apparatus basket and acrylic disks were added afterwards. The basket was attached to the device and then subjected to vertical movements using water as immersion fluid at $37^\circ \text{C} \pm 2^\circ \text{C}$ until complete disintegration of the capsules. The requirement of the Brazilian Pharmacopoeia is met if all capsules tested are completely disintegrated in less than 45 minutes (Brasil, 2010).

Drug content

The content of the products was estimated using spectrophotometer (FEMTO, CIRRUS 80 MB) according to the Brazilian Pharmacopoeia (Brasil, 2010). The content of 20 capsules of each pharmaceutical product (*F1*, *F2* and *F3*) was mixed and the weight equivalent of 0.125 g average weight was transferred to a 250 mL volumetric flask, 150 mL of water was added, and the flask was sonicated for 30 min. The flask was filled up with water; the total volume was filtered and then diluted to 0.00125% (p/v). The standard was prepared at the same concentration. The absorbance of standard and samples were determined at wavelength 314 nm.

Uniformity of dosage units

For the uniformity of dosage units test, it was used the method described in the Brazilian Pharmacopoeia (Brasil, 2010), using 10 capsules of each pharmaceutical product, quantified individually, according to the drug content.

Dissolution test

In vitro dissolution test was carried out using a discriminative dissolution method described in general methods of the Brazilian Pharmacopoeia (Brasil, 2010). The dissolution conditions were: distilled water (900 mL) and a paddle stirring apparatus at rate 50 rpm.

Ten milliliters of dissolution medium (controlled at $37.0 \pm 0.5^\circ \text{C}$) were sampled after 45 min, and the samples were analyzed by spectrophotometric method. Six samples of each product were assayed. The absorbance was measured at 314 nm using the same solvent for zero adjustment. The amount of ranitidine hydrochloride dissolved in the medium was then calculated, comparing the readings obtained with that of the 0.00125% (w / v) ranitidine hydrochloride SQR solution, prepared in the same solvent. For this assay, not less than 80% (Q) of the declared amount of ranitidine dissolved in 45 minutes is acceptable (Brasil, 2010).

Results and Discussion

Compounding pharmacies have a great variety of products to meet the specific needs of each patient. The main challenge is to provide a quality product with assured therapeutic effectiveness and safety to the patient (Santos, 2011). Capsules fit in one of the most commercialized pharmaceutical forms in

compounding pharmacies, due to their easy production and dosage adjustment, according to the patient's need (Ferreira, 2008). Other relevant characteristic of capsules is their bioavailability, usually dissolving quickly, allowing the active ingredient to reach the site of action fast (Manganelli, Ely & Contri, 2016).

Identification

The FTIR results clearly showed that the absorption bands of all samples are coincident with ranitidine hydrochloride reference standard. These results confirmed the unequivocal identification of $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ on analyzed samples (Figure 1).

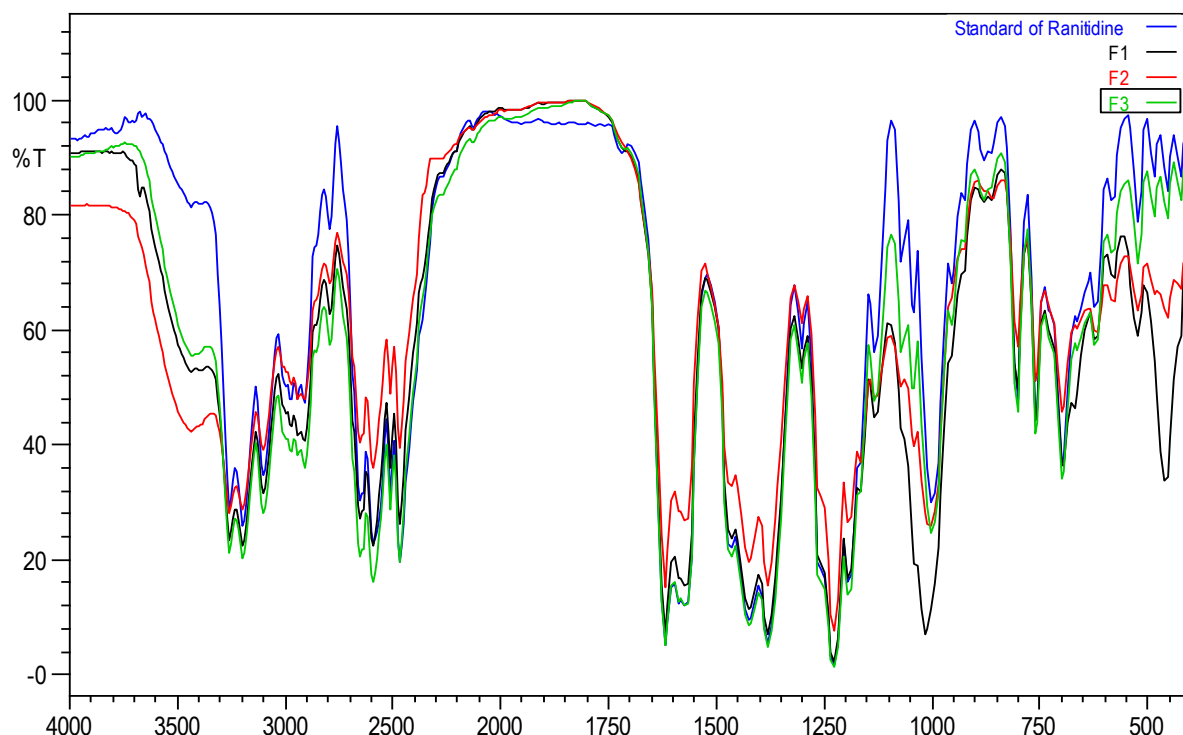


Figure 1: FTIR of standard ranitidine hydrochloride (SQR) and of the capsule samples containing ranitidine hydrochloride from three compounding pharmacies (F1, F2 and F3).

Weight variation

The weight determination indicates if the units of a batch show weight homogeneity. Thus, the average weight is one of the main quality control indicators in the routine of a compounding pharmacy, able to show the inefficiency in the compounding technique used (Santos, 2011). The individual weight of the capsules from the three compounding pharmacies (F1, F2 and F3) are shown in Table 1, and it was observed that all capsules produced by the three compounding pharmacies had variations in their weights within the limit allowed. Compounding pharmacy F1 had the lower variation among the capsules, while F3 had the highest. It is worth mentioning that weight variation may compromise the amount of active ingredient in each capsule.

Table 1. Individual weight, average weight, standard deviation and coefficient of variation of ranitidine hydrochloride capsules compounded in three pharmacies in the state of Mato Grosso (F1, F2 and F3)

Capsule	F1	F2	F3
	Individual weight (mg)	Individual weight (mg)	Individual weight (mg)
1	0.4578	0.4546	0.3515
2	0.4555	0.4836	0.3315
3	0.4601	0.4572	0.3457
4	0.4498	0.4801	0.3491
5	0.4535	0.4904	0.3554

6	0.4606	0.4724	0.3668
7	0.4554	0.4531	0.3459
8	0.4609	0.4751	0.3585
9	0.4550	0.4500	0.3505
10	0.4705	0.4821	0.3555
11	0.4562	0.4807	0.3527
12	0.4575	0.4493	0.3333
13	0.4475	0.4698	0.3491
14	0.4599	0.4672	0.3656
15	0.4519	0.4659	0.3359
16	0.4512	0.4534	0.3430
17	0.4591	0.4846	0.3446
18	0.4541	0.4622	0.3616
19	0.4538	0.4784	0.3674
20	0.4554	0.4592	0.3328
Average weight	0.4566	0.4685	0.3498
Standard deviation	0.0053	0.0127	0.0108
CV (%)*	1.1591	2.7107	3.0885

CV: coefficient of variation

Disintegration test

The disintegration test is a quality parameter that aims to find out the necessary time required to completely disintegrate a solid pharmaceutical form (Brasil, 2010). Higher or lower values may compromise the medicine bioavailability (Villanova, Oréface & Cunha, 2010).

The Brazilian Pharmacopeia (Brasil, 2010) establishes for the disintegration trial of ranitidine hydrochloride tablets that they have to be completely disintegrated in max 45 minutes, with water at 37 ± 1 °C as immersion liquid, the same parameters are taken for capsules. The time for disintegration of the capsules was 4 (four) minutes, within the limit established by Brazilian Pharmacopeia (Table 2).

Table 2. Disintegration of the sample capsules containing ranitidine hydrochloride from three compounding pharmacies (F1, F2 and F3) in the state of Mato Grosso

Product	Disintegration time (minutes)
F1	4
F2	4
F3	4

Dosage

Frequently, the identification and quantification method used is ultraviolet spectrophotometry, once it provides practicality, low cost, simple interpretation of results and relative sensitivity and specificity (Galo & Colombo, 2009). This method has as principle the absorption of energy according to the molecular structure and its concentration (Silverstein, Bassler & Morrill, 2006).

It was performed the absorption spectrum of the reference chemical substance (SQR) and the samples (Figure 2), between 200 and 400 nm wavelength, to quantify the ranitidine hydrochloride in capsules of the three compounding pharmacies. The absorption spectrum showed two maximum absorptions, one at 223 nm and another at 308 nm. It was decided to determine the content of ranitidine hydrochloride at 308 nm, since in this wavelength the active ingredient is most stable, according to the Brazilian Pharmacopeia (Brasil, 2010). In addition, according to Hohnjec et al. (1981), at the wavelength 223

nm it may occur interaction with the excipients used in the formulation, not verified in the capsules of the three pharmacies analyzed.

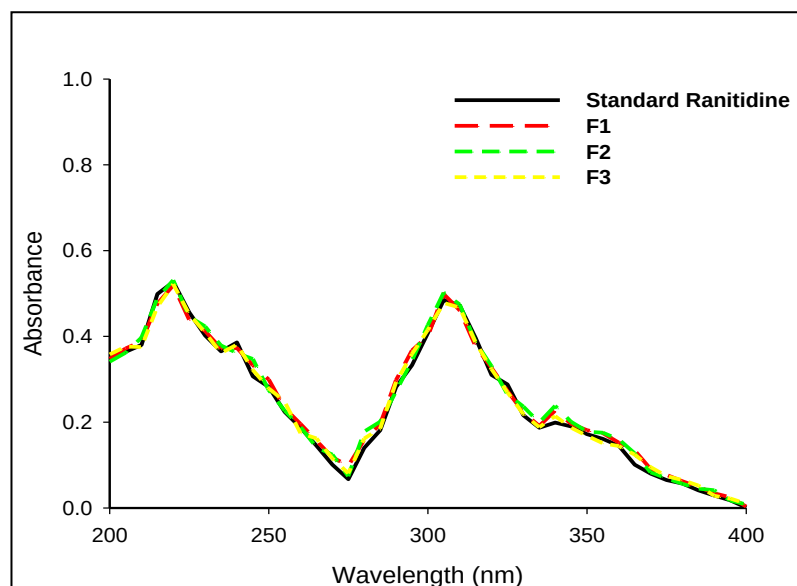


Figure 2: Absorption spectrum of the ultraviolet region of standard ranitidine hydrochloride and sample capsules obtained from three compounding pharmacies (F1, F2 and F3) in the state of Mato Grosso.

The dosage test establishes the concentration of the active ingredients in the samples analyzed (Brasil, 2007) and the spectrophotometric determination is usually used as a quantification method for drugs, demonstrating practicality, low cost, simple data interpretation and relative sensitivity and specificity (Galo & Colombo, 2009).

According to the Brazilian Pharmacopeia (Brasil, 2010), ranitidine hydrochloride tablets must have a minimum of 90,0%, and maximum of 110,0% of the active ingredient amount declared, the same is considered for capsules.

For the determination of ranitidine hydrochloride in capsules it was used SQR 99.0% purity and the results are shown in Table 3.

Table 3. Dosage of ranitidine hydrochloride capsules from compounding pharmacies F1, F2 and F3 in the state of Mato Grosso

	Standard	F1	F2	F3
Concentration ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	6.25	6.58	5.120	5.870
Content (%)	99.0	104.2	81.1	93.0
Standard deviation	0.0040	0.0056	0.0025	0.0049

It was observed that capsules from the compounding pharmacy F2 did not show minimum acceptance values, 90% of content, established by Brazilian Pharmacopeia (Brasil, 2010). This can be due to a lack of uniform homogenization, mistaken calculation of the drug, no accuracy in the procedure from the operator and even from the polyvinyl chloride (PVC) manual encapsulator, majorly found in compounding pharmacies, which might be damaged over time, compromising the final product in its weight uniformity among the capsule units and differences in its dose uniformity (Silva & Silva, 2014; Aulton, 2005).

Dose uniformity

The uniformity of unitary doses allows the evaluation of the distribution of amount of drug among the batch units (Brasil, 2007). For the capsules to be in accordance with the Pharmacopeic standards, three major parameters are decisive: the choice of shell, the mixing and filling techniques and the characteristics of the drug to be compounded, given that in these compounding steps the majority of the quality deviation happens (Allen, Popovich & Ansel, 2008). It is noticed in the compounding processes that the weight of pharmaceutical forms do not guarantee that they will have the same amount of active ingredient, since the mixing process may not be homogeneous (Ferreira, 2008). According to Segundo Santana (2014), the non-uniformity in the drug distribution may result in sub dose or excessive dose capsules, causing therapeutic inefficiency or side effects, respectively.

The unitary dose uniformity test was performed by content uniformity and is shown in Table 4. The capsule content from the three compounding pharmacies evaluated had acceptance values (VA) lower than 15.0, in other words, within the test acceptance limit.

The VA calculus takes into consideration two fundamental aspects: the average of the active ingredient content and the standard deviation of the results obtained. For the samples to be approved, it is necessary that the average content of the units meet the closest value of the label, in other words 100%, and the individual content of the units show controlled variation (Brasil, 2007).

Table 4. Content uniformity of the ranitidine hydrochloride capsule samples from three compounding pharmacies (F1, F2 and F3) in the state of Mato Grosso

Capsules	F1 Individual content (%)	F2 Individual content (%)	F3 Individual content (%)
1	101.60	91.08	93.61
2	102.00	88.23	94.88
3	104.48	92.35	95.51
4	103.84	94.25	93.93
5	103.52	92.66	91.71
6	107.36	92.98	94.25
7	104.80	95.83	97.73
8	106.08	93.93	92.98
9	102.24	93.30	97.42
10	106.40	96.78	92.35
Average	104.23	93.14	94.44
D.P.R	1.97	2.39	2.00
V.A	7.52	10.12	7.85

D.P.R= relative standard deviation V.A= acceptance value

It can be observed that all samples obtained from the three compounding pharmacies passed the test for showing acceptance values under 15.

Capsules obtained from pharmacy F2, although showed acceptance value under 15 (V.A.= 10,12), did not pass the dosing test, suggesting that the compounding procedure is not being adequate, in other words, it is not following the Good Manufacturing Practices (Brasil, 2007), compromising the therapeutic treatment.

Some authors (Marcatto et al., 2005; Miotto & Adams 2004; Pissato et al., 2006) have reported that several compounded products show satisfying results for weight determination, however they do not pass the unitary dose uniformity and/or dosing tests. This fact is often unnoticed by the compounding pharmacies, once they usually are non-routine tests, being outsourced by pharmacies. In addition, it is given priority in these tests to drugs that contain amount of active ingredient equal or lower than 25 mg, required by ANVISA at RDC 67/2007 and 87/2008.

Dissolution

For a drug to fulfill its therapeutic effect, it is necessary to be dissolved in the organic fluids and, afterwards, be absorbed (Alves, 2017; Marcílio, 2017). The pharmaceutical technology adjuvants, although inert pharmacologically, may influence the speed of the active ingredient release (Gonzalez et al., 1995). The absorption of tablets as well as capsules depends on the drug dissociation from its presentation form, also on the disintegration and dissolution, in physiological conditions. Due to the criticality of the two first steps, dissolution *in vitro* is a test that aims to verify the drug performance *in vivo* (Scheshowitsch, 2007). For this reason in the quality control of pharmaceutical forms administered via oral, the dissolution test is one of the most important tests (Marcílio, 2017).

Results of the samples from the three compounding pharmacies are shown in Table 5 and all samples passed the test for presenting dissolution over 80% of the ranitidine hydrochloride declared amount, as stated in the Brazilian Pharmacopeia (Brasil, 2010).

Table 5: Percentage dissolved of the ranitidine hydrochloride capsule samples from the three compounding pharmacies (F1, F2 and F3) in the state of Mato Grosso

Capsule	F1 % dissolved	F2 % dissolved	F3 % dissolved
---------	-------------------	-------------------	-------------------

1	95.30	93.08	110.08
2	102.69	103.43	98.26
3	103.43	110.08	93.82
4	105.64	99.73	94.56
5	104.91	109.34	96.04
6	107.12	95.30	99.73
Average	103.18	101.83	98.75
D.P	4.17	7.08	5.98

D.P= standard deviation

All samples showed dissolution over 80%, in accordance with the Brazilian Pharmacopeia (Brasil, 2010), however the standard deviation over 5% observed mainly in pharmacy f2, showed the non-uniformity in this process, also evidenced through other tests (dosing and unitary dose uniformity tests).

The quality control parameters analyzed in this study showed that ranitidine hydrochloride capsules obtained from pharmacies F1 and F3 are in accordance with the Pharmacopeic specifications, while the ones from F2 are not. The disapproval of the products from pharmacy F2 demonstrates the lack of homogeneity in the compounding technique used. It is recommended, therefore, a better qualification of employees and suppliers, as well as a strict quality control in order to offer effective and safe products.

Conclusion

It was verified, from the results obtained, that ranitidine hydrochloride capsules from the compounding pharmacies F1 and F3 were approved in all tests set by the Brazilian Pharmacopeia. Capsules compounded by pharmacy F2 were reproved at dosing test. These results indicate the need for reviewing the compounding procedures, which involve the raw material analysis, weighing process, powder mixing, encapsulating process and storage of compounded formulations, aiming to obtain quality products, assuring treatment efficacy and safety.

Acknowledgement

To Arte Farma in the person of Dênis Cristian Cardoso for providing the standard ranitidine hydrochloride and to Federal University of Mato Grosso (UFMT).

References

1. ALVES, JDO., ORFÃO, MK., BONFILIO, R., RIBEIRO, EB., ANDRIGHETTI, CR., de SOUSA VALLADÃO, DM., Quality Assessment of medication containing chlorthalidone. MUNDO DA SAUDE 41(3):285-297, 2017.
2. ANSEL, HC., POPOVICH, NG., ALLEN, JRLV., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 453-65p. 2013
3. AULTON, ME., Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre, ARTMED, 677p. 2005.
4. BARROS, E., BARROS, HMT., Medicamentos na prática clínica. Porto Alegre, ARTMED, 936p. 2010.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67 de 08.10.2007: Boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Diário Oficial da União, Brasília, 01 de outubro de 2007.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância sanitária RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da república federativa do Brasil, poder Executivo, Brasília, DF.
7. BRASIL. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Brasília, Anvisa, v.2, p. 904, 2010.
8. BERTACCINI, G., CORUZZI, G., Control of gastric acid secretion by histamine H₂ receptor antagonists and anticholinergics. Pharmacological Research 21(4):339-352, 1989.
9. FERREIRA, AO., Guia Prático da Farmácia Magistral. São Paulo, PHARMABOOKS, 832p. 2008.
10. GALO, AL., COLOMBO, MF., Espectrofotometria de longo caminho óptico em espectrofotômetro de duplo-feixe convencional: uma alternativa simples para investigações de amostras com densidade óptica muito baixa, Química Nova 32(2):488-492, 2009.

11. GIANOTTO, EAS., MACHADO HT., MIGLIORANZA B., FREGONEI-NERY MM., Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina Manipuladas em Farmácias. *Latin American Journal of Pharmacy* 27(5):727-33, 2008.
12. GONZÁLES, MS., RETACO P., PIZZORNO MT., VOLONTÉ MG., Estudio comparativo de disolución de comprimidos de cloridrato de propranolol. *Revista Farmacia e Bioquímica da Universidade de São Paulo* 31(2):79-83, 1995.
13. HOOGERWEF, W., PARRICHA, PJ., Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In: Brunton L, editor. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York, McGraw-Hill. 872-874 p. 2006.
14. HOHNJEC, MARIJAN et al. Physical and spectroscopic data of ranitidine, *Acta Pharmaceutica Jugoslavica* 31: 131-142, 1981.
15. MANGANELLI, DK., ELY, LS., CONTRI, RV., Determinação de teor e uniformidade de doses de cápsulas de besilato de anlodipino manipuladas em farmácias de Venâncio Aires-RS, *Revista Destaques Acadêmicos* 8(3):177-188, 2016.
16. MARCATTO, AP., LAMIM R., BLOCK, LC., BRESOLIN, TMB., Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada* 26(3):221-225, 2005.
17. MARCÍLIO, MR., RAISER, AL., FUMAGALLI, LP., BONFILIO, R., ANDRIGHETTI, CR., RIBEIRO, EB., de SOUSA VALLADÃO, DM., Determination and validation of secnidazole in tablets by UV spectrophotometric. *Bioscience Journal* 33(5):1351-1361, 2017.
18. MIOTTO, JS., ADAMS, AIH. Avaliação de cápsulas de Nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). *Revista Infarma* 16(1-2):68-72, 2004.
19. PISSATTO S., PRADO JND., MORAIS ECD., FOPPA T., MURAKAMI FS., SILVA MAS., Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina. *Acta Farmaceutica Bonaerense* 25(4): 550-554, 2006.
20. RANG, HP., DALE, MM., RITTER, JM & MOORE P., *Farmacologia*, Rio de Janeiro, ELSEVIER, 768p. 2011.
21. SANTANA, DPD., GUIMARÃES, SDS., SOUSA, GD., MELO, EKSD., ALBUQUERQUE, MMD., LEAL, LB., Avaliação dos processos de mistura de pós em farmácias magistrais utilizando planejamento fatorial: caso clonidina. *Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada* 35(1):75-79, 2014.
22. SANTOS, CSF., Medicamentos manipulados pediátricos: Desenvolvimento de formulações de ranitidina e clindamicina. [Tese]. Porto, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2011.
23. SILVA, FM., Dispepsia: caracterização e abordagem. *Revista Médica* 87(4):213-223, 2008.
24. SILVA, RL., SILVA, LO., Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogi Guaçu, *Revista Foco* 5(2):41- 60, 2014.
25. SILVERSTEIN, RM., BASSLER, GC., MORRILL, TC., Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. LTC, 508p. 2006.
26. SCHESHOWITSCH, K., PEREIRA, A., CRUZ, A., SILVA, MAS., STULZER, HK., Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissolução de Cápsulas Manipuladas de Piroxicam. *Latin American Journal of Pharmacy* 26(5):645-651, 2007.
27. TORTORA, GJ., DERRICKSON, B., *Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia*, Porto Alegre, ARTMED, 789p. 2012.
28. VILLANOVA, JCO., ORÉFICE, RL, CUNHA, AS., Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros: Ciências Tecnológica* 20(1):51-64, 2010.
29. ZARBIELLI, MG., MACEDO, S., MENDEZ, AL., Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS), *Infarma* 19(1/2):17-23, 2007.

REFERÊNCIAS

ALVES, J. D. O.; ORFÃO, M. K.; BONFILIO, R.; RIBEIRO, E. B.; ANDRIGHETTI, C. R.; de SOUSA VALLADÃO, D.M. Quality Assessment of medication containing chlorthalidone. **Mundo da Saúde**, v.41, n.3, p.285-297, 2017.

ALVES, Alex Piva et al. Avaliação das boas práticas de manipulação nas farmácias com manipulação de Cuiabá e Várzea Grande, Estado de Mato Grosso. **Revista Brasileira Farmácia**, v. 90, n. 1, p. 75-80, 2009.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, J. R. L. V. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67 de 08.10.2007: **Boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia**. Diário Oficial da União, Brasília, 01 de outubro de 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância sanitária RDC nº 87, de 21.11.2008. **Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias**. Diário Oficial da república federativa do Brasil, poder Executivo, Brasília, 2008.

BRASIL. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Anvisa, v.1, 2010b.

BRASIL. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Anvisa, v.2, 2010c.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (Pronfar). **Química Nova**, v.28, p.56-63, 2005.

BARROS, E.; BARROS, H. M. T **Medicamentos na prática clínica**. Porto Alegre: Artmed. 2010.

BERTACCINI, G.; CORUZZI, G. Control of gastric acid secretion by histamine H₂ receptor antagonists and anticholinergics. **Pharmacological Research**, v. 21, n.4, p. 339-352, 1989.

BRUNTON, L. L., LAZO, J. S., PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

CAIAFFA, M. C.; OLIVEIRA, D. L.; PINHEIRO, V. A.; GUERRA, M. O.; PINHO, J. J. R. G. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. **Revista Lecta**, v.20, n.1, p. 77-90, 2002.

DEF, **Dicionário de Especialidades Farmaceuticas**. 44. Ed. São Paulo:EPUB, 2016.

DIAS, N. S. Análise de prontuários de pacientes com gastrite em um hospital na região oeste II do estado de Goiás. **Revista Faculdade Montes Belos**, v.8, n.1, p.1-9, 2015.

ESPINDOLA, V. B.; CARDOSO, T. F. M; SVERSUT, R. A; CAROLLO R. H; AMARAL&KASSAB; Avaliação e comparação da qualidade de medicamentos contendo cloridrato ranitidina. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.96, n.2, p.1248-1265, 2015.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

GALO, A. L., COLOMBO, M. F. Espectrofotometria de longo caminho óptico em espectrofotômetro de duplo-feixe convencional: uma alternativa simples para investigações de amostras com densidade óptica muito baixa. **Química Nova**, v.32, n.2, p.488-492, 2009.

GENNARO, A. R. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 20.ed. Easton: Churchill Livingstone, 2004.

GIANOTTO, E. A. S.; MACHADO H. T.; MIGLIORANZA B.; FREGONEI-NERY M. M. Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina Manipuladas em Farmácias. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.27, n.5, p.727-33, 2008.

GIL, E.S. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos, 2º Ed. Pharmabooks,

485p. 2007.

GOLAN, D. E; ARMSTRONG, E. J; ARMSTRONG A. W; TASHJIAN, A. H. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GONZÁLES, M. S.; RETACO P.; PIZZORNO M. T.; VOLONTÉ M. G. Estudio comparativo de disolución de comprimidos de clorhidrato de propranolol. **Revista Farmacia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v.31, n.2, p.79-83, 1995.

HOHNJEC, MARIJAN et al. Physical and spectroscopic data of ranitidine. **Acta Pharmaceutica Jugoslavic**, v.31, p.131-142, 1981.

HOOGERWEF, W.; PARRICHA, P. J, **Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease**. In: Brunton L, editor. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006.

JUNG, A. D. Gastroesophageal reflux in infants and children. **American Family Physician**. v.64, p.1853-60, 2001.

MANGANELLI, D. K.; ELY, L. S.; CONTRI, R. V.; Determinação de teor e uniformidade de doses de cápsulas de besilato de anlodipino manipuladas em farmácias de Venâncio Aires-RS. **Revista Destaques Acadêmicos**, v.8, n.3, p.177-188, 2016.

MARCATTO, A. P.; LAMIM R.; BLOCK, L. C.; BRESOLIN, T. M. B. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada**, v.26, n.3, p.221-225, 2005.

MARCÍLIO, M. R.; RAISER, A. L.; FUMAGALLI, L. P.; BONFILIO, R.; ANDRIGHETTI, C. R.; RIBEIRO, E. B.; de SOUSA VALLADÃO, D. M. Determination and validation of secnidazole in tablets by UV spectrophotometric. **Bioscience Journal**, v.33, n.5, p.1351-1361, 2017.

MIOTTO, J. S.; ADAMS, A. I. H. Avaliação de cápsulas de Nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). **Revista Infarma**, v.16, n.1-2, p.68-72, 2004.

NASI, A.; MORAES-FILHO, J. P. P.; CECCONELLO, I. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, n. 4, p. 334-341 2006.

PETRY, R. D. Influência de adjuvantes e técnicas de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Caderno de Farmácia**, v.14, n. 12, p.13-19, 1998.

PINHEIRO, G. M. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral: preparação de cápsulas gelatinosas duras**. Rio de Janeiro: UFRJ, 2008. 124p.

PISSATTO S.; PRADO J. N. D.; MORAIS E. C. D.; FOPPA T.; MURAKAMI F. S.; SILVA M. A. S. Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v.25, n.4, p.550-554, 2006.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1, 2002.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M & Moore P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SANTANA, D. P. D.; GUIMARÃES, S. D. S.; SOUSA, G. D.; MELO, E. K. S. D.; ALBUQUERQUE, M. M. D.; LEAL, L. B. Avaliação dos processos de mistura de pós em farmácias magistrais utilizando planejamento fatorial: caso clonidina. **Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada**, v.35, n.1, p.75-79, 2014.

SANTORO, M. I. R. M. **Introdução ao controle de qualidade de medicamentos**. São Paulo: Atheneu, 1988.

SANTOS, C. S. F. Medicamentos manipulados pediátricos: Desenvolvimento de formulações de ranitidina e clindamicina. [Tese]. Porto, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2011.

SILVA, F. M. Dispepsia: caracterização e abordagem. **Revista Médica**, v.87, n. 4, p.213-223, 2008.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SILVA, R. L.; SILVA, L. O. Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogi Guaçu. **Revista Foco**, v.5, n.2, p.41-60, 2014.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. São Paulo: LTC, 2006.

SCHESHOWITSCH, K.; PEREIRA, A.; CRUZ, A.; SILVA, M. A. S.; STULZER, H. K. Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissolução de Cápsulas Manipuladas de Piroxicam. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.5, p.645-651, 2007.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciências Tecnológica**, v.20, n.1, p.51-64, 2010

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S.; MENDEZ, A. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). **Infarma**, v.19, n.1/2, p17-23. 2007.

ANEXO A

DIRETRIZES PARA AUTORES

To the criteria set out in the International Codes in each área. Unidades and measures should follow the International System (SI). Scientific Electronic Archives is a periodical published by the Federal University of Mato Grosso, Campus Sinop, for the publication of original articles and scientific reviews that have significant relevance in different areas of knowledge, in Portuguese and preferably in English.

Submission and publication of articles are free, and there are no fees for readers to access the journal / articles.

Papers should be submitted electronically in A4 format (210 x 297mm) no sheets and no numbered lines, single spaced, Arial size 10 and 2 cm margins. The page layout should be in two columns (see some article published as an example). Abstract (portuguese and english), Keywords (portuguese and english), table, figure and graphics must be in Arial size 9. Title (Portuguese and English) must be in Arial 14. The maximum number of pages is 10 (ten) to Articles or 14 (fourteen) for review, including tables, figures and illustrations.

The article should contain the following topics: Title (English and Portuguese), Abstract (Portuguese and English), Keywords (Portuguese and English), Introduction, Methods, Results and Discussion, Conclusion, and References. If the manuscript is in the English language, it is not necessary to include Title, Abstract and Keywords in Portuguese. Acknowledgment The topic (s) where applicable, should appear before the references. In case of items involving ethics committee, the topic "Ethical Principles" should be expressed after the topic "Methods" with the following saying: "This study was submitted to the Ethics Committee (NAME OF COMMITTEE) and was approved within the principles ethics and law. " The document from Ethical Committee approval must be attached at the time of submission in "Supplementary Documents".

Reviews should contain the following topics: Title (English and Portuguese); Abstract (English and Portuguese); Keywords (English and Portuguese); Context and Analysis, Final Considerations and References. Acknowledgment The topic (s) where applicable, should appear before the references. Reviews in the English language need not include Title, Abstract and Keywords in Portuguese.

In the text, references should be cited by author and year, as an example "(Henze, 2010)", "(Henze & Brown, 2010)", "(Henze et al., 2010)", "... as said Henze et al. (2010). " The references at the end of the text should be presented in alphabetical order, as the formats below:

Full	article:
TIAN, G. Kolawole, GO. Comparison of various plant residues of the phosphate rock amendment on Savanna soils of West Africa. Journal of Plant Nutrition 27: 571-583, 2004.	

Book:

Bollag, J.M., Stozky, G. . Soil biochemistry. Marcel Dekker, New York, USA. 519 p. In 2000.

Book

chapter:

MIZRAHI, Y., NERD, A. Climbing and columnar cacti: new arid land fruit crops. In: Janick, J. (Ed.) Perspectives on new crops and new uses. ASHA Press, Alexandria, USA. p. 358-366, 1999.

Thesis

or

dissertation:

OLIVEIRA NETO, F.V. . Latero-terminal neurorrhaphy: experimental study in rats. 198f. (Doctoral Thesis) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, Brazil, 1992.

Online:

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2008. <http://apps.fao.org/>

References should prioritize articles published in journals recognized by the scientific community. Preferably not cite papers published in events or theses / dissertations. No Citations of personal communications or articles in press.

Tables and figures should be self-explanatory in Arial Font, size 9, numbered with Arabic numerals placed in text body, with the title below to figures and tables up to. Tables must be built in Word and can not be inserted into text as pictures. Figures should not present borders. May be sent within 4 (four) color pictures (jpeg format and size less than 800 kbs).

The scientific nomenclature should be cited according

Seeking a better international visibility of articles published in the Scientific Electronic Archives, the registration of the paper should be conducted in English (Title, Abstract and Keywords, separated by commas). The authors' names should be abbreviated in words containing only the last name (ex: José Carlos Andrade would JC Andrade).

The journal takes the license type Creative Commons, reserving the right to make, in the original, change rules, spelling and grammatical order, with a view to keep the language of worship default, respecting, however, the style of the authors.

Once published work may be transcribed, partial or totally, by the citation of the Scientific Electronic Archives, author, volume, pagination and year. The opinions and concepts expressed in the articles are the sole responsibility of the author (s).

To agility of your publication we suggest the "Fast Evaluation". Fast Evaluation is a condition that the Scientific Electronic Archives offers for manuscripts submitted in English. This

incentive consists of inclusion of the manuscript in the next issue when there is approval by our reviewers. We ask a lot of attention in the syntax, cohesion and spelling in English.

Scientific Electronic Archives é um periódico publicado pela Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop, destinado à publicação de artigos inéditos ou revisões científicas que apresentem significativa relevância nas diversas áreas do conhecimento, no idioma português e, preferencialmente, em inglês.

A submissão e a publicação de artigos são gratuitos, bem como não há taxas para os leitores acessarem a revista/artigos.

Os trabalhos devem ser encaminhados eletronicamente em formato tamanho A4 (210 x 297mm), sem numeração de folhas e linhas, em espaçamento simples fonte Arial, tamanho 10 e margens de 2 cm. O layout de página deve ser em duas colunas (vide algum artigo publicado como exemplo). Para Resumo (português e inglês), palavras-chaves (português e inglês), tabelas, figuras e gráficos o tamanho da fonte deve ser 9. O título (português e inglês) deve ser fonte Arial 14. O máximo de páginas será de 10 (dez) para artigos ou 14 (catorze) para revisões, incluindo tabelas, figuras e ilustrações.

O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos quando escrito em português: Título; Resumo; Palavras-chaves; Título em inglês, Abstract; Keywords; Introdução; Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências. Caso o artigo estiver na língua inglesa, o mesmo está dispensado de incluir o Título, o Resumo e as Palavras-chaves em português. O tópico Agradecimento(s) quando pertinente, deve aparecer antes das referências. Em caso de artigos que envolvam comitê de ética, o tópico "Princípios éticos" devem ser expresso após o tópico "Métodos" com o seguinte dizer: "Essa pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética (NOME DO COMITÊ) e foi aprovada dentro dos princípios éticos e da legislação vigente." O documento comprovatório da aprovação de Comitê Ético deve ser anexado no momento da submissão em "Documentos Complementares".

As revisões devem conter os seguintes tópicos: Título; Resumo; Palavras-chaves; Título em inglês, Abstract; Keywords; Contextualização e Análise, Considerações finais e Referências. O tópico Agradecimento(s) quando pertinente, deve aparecer antes das referências. Revisões na língua inglesa não precisam incluir Título, Resumo e Palavras-chaves em português.

No texto, as referências deverão ser citadas por autor e ano, conforme o exemplo "(Henze, 2010)", "(Henze & Brown, 2010)", "(Henze et al., 2010)", "... conforme afirmaram Henze et al. (2010)". As referências no fim do texto deverão ser apresentadas em ordem alfabética, conforme os formatos abaixo:

Artigo	completo:
TIAN, G., KOLAWOLE, GO. Comparison of various plant residues as phosphate rock amendment on Savanna soils of West Africa. Journal of Plant Nutrition 27: 571-583, 2004.	

Livro:

BOLLAG, J.M., Stozky, G. . Soil biochemistry. Marcel Dekker, New York, USA. 519 p. 2000

Capítulo

de

livro:

MIZRAHI, Y., NERD, A. Climbing and columnar cacti: new arid land fruit crops. In: Janick, J. (ed.) Perspectives on new crops and new uses. ASHA Press, Alexandria, USA. p. 358-366, 1999.

Tese

ou

dissertação:

OLIVEIRA NETO, F.V. . Neurorrafia látero-terminal: estudo experimental no rato. 198f. (Tese de Doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, Brasil, 1992.

Referência

On

line:

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2008. <http://apps.fao.org/>

As referências deverão priorizar artigos publicados em periódicos reconhecidos pela comunidade científica. Preferencialmente, não citar trabalhos publicados em eventos ou teses/dissertações. Não serão aceitas citações de comunicações pessoais ou de artigos no prelo.

As tabelas e figuras devem ser auto-explicativas, em Arial, tamanho 9, numeradas com algarismos arábicos, inseridas no contexto do texto, com o título abaixo para figuras e acima para tabelas. As tabelas não devem ser construídas no Word e não poderão ser inseridas no texto como figuras. As figuras não devem apresentar bordas. Poderão ser enviadas até 4 (quatro) figuras coloridas (formato jpeg e com tamanho inferior a 800 kbs).

A nomenclatura científica deve ser citada segundo os critérios estabelecidos nos Códigos Internacionais em cada área. Unidades e medidas devem seguir o Sistema Internacional (SI).

Visando uma melhor visibilidade internacional dos artigos publicados na Scientific Electronic Archives, o cadastro do artigo deverá ser todo realizado em inglês (Título, Resumo e Palavras-chaves, separadas por vírgula). Os nomes dos autores deverão ser abreviados contendo por extenso apenas o sobrenome (ex: José Carlos Andrade ficaria J. C. Andrade).

A revista adota a licença do tipo *Creative Commons*, reservando-a o direito de efetuar, nos originais, alterações de ordem normativa, ortográfica e gramatical, com vistas a manter o padrão culto da língua, respeitando, porém, o estilo dos autores.

Uma vez publicados os trabalhos poderão ser transcritos, parciais ou totalmente, mediante a citação da Scientific Eletronic Archives, do autor, do volume, paginação e ano. As opiniões e conceitos emitidos nos artigos são de exclusiva responsabilidade do(s) autor(es).

Para autores que precisam de agilidade em sua publicação indicamos a "Avaliação Agilizada". A Avaliação Agilizada é uma condição que a Scientific Electronic Archives oferece para manuscritos submetidos em inglês. Esse incentivo consiste na inclusão do manuscrito na edição seguinte quando há aprovação pelos avaliadores. Solicitamos muita atenção na sintaxe, coesão e ortografia na língua inglesa.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. **The contribution is original and unpublished and is not being evaluated for publication elsewhere; otherwise, shall be justified in "comments to the editor." No conflicts of interest on the part of the authors.**
2. **The submission file is in Microsoft Word, OpenOffice or RTF format. The standardization of the submission were verified according to the instructions to the authors and all items were inserted in the submission.**
3. **URLs for the references have been provided where possible.**
4. **The text is single-spaced; uses Arial 10 for body text and size 9 for Abstract (Portuguese and English), keywords (Portuguese and English), tables, figures and graphs and, title (Portuguese and English) uses Arial 14; employs italics, rather than underlining (except with URL addresses); figures and tables are placed within the text, not at the end of the document as attachments. Page layout is in double column. The tables were built in Word and are not included in the text as a figure.**
5. **The text follow to the stylistic and bibliographic requirements outlined in the Author Guidelines, the About the Journal page.**
6. **The registration of the item will be performed in English (Title, Abstract and Keywords, separated by commas). The authors' names are abbreviated in words containing only the surname.**

ANEXO B



ISSN 2316-9281

MANUSCRIPT APPROVED

Declare for legal purposes, the article entitled **“Quality control of ranitidine hydrochloride compounded capsules”** submitted by T. F. F. Silva, M. P. Ribeiro, A. L. Raiser, E. B. Ribeiro, C. R. Andrighetti, M. Z. Marques, L. G. Vasconcelos, D. M. S. Valladão . When published, the article can be accessed at <http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA> To be true, we signed below.

Prof. Dr. Rodolfo Cassimiro de Araujo Berber
Editor in-Chief

Scientific Electronic Archives

Federal University of Mato Grosso – Campus Sinop

Address: Avenida Alexandre Ferronato 1200, Setor Industrial – Sinop – MT, 78557-267

Phone: +55 (66) 3531-1663

E-mail: rcaberber@gmail.com



Thais F. Furlan Silva



Dênia Mendes de Sousa Valladão