



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DO ARAGUAIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DERLY OLIVEIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA
DETERMINAR O DOSEAMENTO DE CINARIZINA EM CÁPSULAS
MAGISTRAIS**

Barra do Garças – MT

Julho/2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DO ARAGUAIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DERLY OLIVEIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA
DETERMINAR O DOSEAMENTO DE CINARIZINA EM CÁPSULAS
MAGISTRAIS**

Monografia apresentada à banca examinadora do Curso de Farmácia do Campus Universitário do Araguaia/UFMT, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Profº Dr. Wilsione José Carneiro

Assinatura do Orientador:

Barra do Garças – MT

Julho/2020

DERLY OLIVEIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA
DETERMINAR O DOSEAMENTO DE CINARIZINA EM CÁPSULAS
MAGISTRAIS**

Monografia apresentada à banca examinadora do Curso de Farmácia do Campus Universitário do Araguaia/UFMT, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Profº Dr. Wilsione José Carneiro
Orientador

Prof. Dr. Jackson Antônio Lamounier Camargos Resende
Examinador

Prof. Dr. Wagner Batista dos Santos
Examinador

Nota final: _____

Barra do Garças – MT
Abril/2020

DEDICATÓRIA

“Dedico esta monografia a minha esposa e a meus Pais que foram capazes de suportar todos os meus momentos de estresse durante o processo. Obrigado por fazerem parte da minha vida. A vocês minha gratidão infinita. ”

AGRADECIMENTOS

Quero de início agradecer aos meus familiares pelo apoio e confiança depositados em mim por todos os anos que duraram esta graduação. Em especial a minha esposa Selmair da Silva Araújo Oliveira, uma pessoa dedicada, amiga, paciente e principal incentivadora no processo.

Agradeço aos poucos, porém sinceros amigos que de alguma forma contribuíram para construção deste projeto, em especial aos companheiros de laboratório e hoje Farmacêuticos Gilberto Ferreira da Costa Junior e Ana Sales Ritter.

Agradeço a todos os professores que foram a fonte do conhecimento necessário para alcançar os objetivos de cada etapa superada. Em especial agradeço a meu orientador professor Wilsione José Carneiro que teve calma e clareza para que este trabalho se tornasse tangível.

Por fim quero agradecer ao curso de Farmácia Generalista da Universidade Federal de Mato Grosso e a todas as pessoas que de alguma forma também contribuíram com minha graduação, em especial destaco toda equipe de limpeza, técnicos de laboratório, corpo de segurança, todos tiveram papel fundamental para conclusão desta graduação e deste projeto.

EPÍGRAFE

“Desistir dos sonhos é abrir mão da felicidade, porque quem não persegue seus objetivos está condenado a fracassar 100% das vezes.”

– Augusto Cury.

SUMÁRIO

1- REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2. ARTIGO	14
2.1 RESUMO	14
2.2 ABSTRACT	15
2.3 . INTRODUÇÃO.....	15
2.4 MATERIAIS E METODOS.....	17
2.4.1. Padrão de Referência Secundário, Amostras, Soluções e Reagentes	17
2.4.2 Equipamentos.....	17
2.4.3 Preparo das Formulações Farmacêuticas Simuladas.....	17
2.4.4 Preparo da Solução Contendo CNZ PRS	18
2.4.5 Preparo das Soluções Amostrais.....	18
2.4.6 Padronização das Condições Analíticas do Método de Análise	19
2.4.7 Validação do Método Analítico por Espectrofotometria na Região do UV	19
2.4.7.1 Seletividade/Especificidade	19
2.4.7.2 Linearidade e Faixa	19
2.4.7.3 Exatidão	20
2.4.7.4 Precisão	20
2.4.7.5 Limites de Detecção (LD) e Quantificação (LQ).....	20
2.4.7.6 Robustez.....	20
2.4.7.7 Avaliação da Estabilidade de CNZ em HCL 0,1 M L ⁻¹	21
2.4.7.8 Aplicação do Método Analítico Validado para Determinar CNZ em Cápsulas Magistrais.....	21
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:	22
4. CONCLUSÕES:	26
5. REFERÊNCIAS:	26
6. COMPROVANTE DE ENVIO	29
7. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGO	34
8. Dados do Periódico escolhido	40
9- REFRÊNCIAS	41

1 REVISÃO DA LITERATURA

O sistema auditivo e visual juntos são responsáveis pela percepção e orientação do mundo a nossa volta, eles transmitem informações diretamente para o sistema nervoso central, qualquer problema em um deles pode acarretar sintomas que interferem em nossas percepções sensoriais, causando desorientação nos movimentos dos membros periféricos e perda de equilíbrio (Kanashiro, 2005).

Sintomas como tontura ou vertigem são queixas comuns nos atendimentos de clínicas de otorrinolaringologia, especialidade que trata de problemas relacionados a boca, ouvido e nariz, eles representam os principais motivos para que vários pacientes, em sua grande maioria mulheres, procurem ou sejam indicados a consultar estes profissionais todos os anos (Kanashiro, 2005).

Estes sintomas geralmente estão associados a um tipo de zumbido comum na maioria dos pacientes. Esses indícios juntos são popularmente associados a “labirintite”, que em termos médicos é denominada Labirintopatia ou doença do labirinto (Gazzola, et al., 2006).

A labirintite é uma doença que tem como característica principal uma inflamação ou irritação severa no labirinto, parte interna do ouvido, o sintoma mais comum deste problema é a perda do equilíbrio. O tratamento com medicamentos é prescrito apenas por um médico, que se baseia em uma série de exames clínicos e complementares para diagnosticar a doença. Na maioria das vezes o tratamento tem o objetivo apenas de aliviar ou extinguir algum tipo de tontura. Existem pelo menos três tipos de tontura, dentre elas a vertigem é a mais comum, podendo ter vários outros diagnósticos e causas (Procópio et al, 2011).

A doença pode se manifestar em crianças e adultos, porém idosos a partir dos 65 anos e pessoas do sexo feminino são as mais afetadas. Vários problemas de saúde podem apresentar tontura como sintoma, porém quase sempre o diagnóstico é de labirintite. Um dos principais medicamentos indicados

para tratar a vertigem causada pela labintopatia é a cinarizina (CNZ) (Scherer et al., 2012).

Muitos estudos, nacionais e internacionais, relatam que quando a droga é prescrita adequadamente pelo médico especialista, e utilizada corretamente pelo paciente, os efeitos positivos são evidenciados com a melhora de todos os sintomas relacionados a labirintite (Silva e Santos, 2006).

Este medicamento pode ainda, de acordo com Cezarino 2010, ser utilizado para controle de sintomas do climatério em mulheres que não podem fazer tratamentos hormonais (Cezarino, 2010). Um outro estudo apresentado por Ferreira 2014, mostrou que a CNZ faz parte de um seletivo grupo de fármacos, antagonistas de receptor H1, que demonstrou *in-vitro* atividade contra tripomastigotas de *Trypanossoma cruzi*, uma das formas morfológicas do protozoário causador da doença de chagas (Ferreira, 2014).

A CNZ (Figura 1) possui como principal característica farmacológica o bloqueio dos canais de cálcio provocando consequentemente a inibição da contração de células da musculatura lisa, como consequência ocorre uma redução da atividade de contração das substancias vasoativas, como norepinefrina e a serotonina. Com o bloqueio da entrada de íons de cálcio, células como o eritrócito tem sua flexibilização aumentada, ocorrendo uma melhora no fluxo sanguíneo devido a redução da viscosidade do sangue. Esse bloqueio da atuação do cálcio é seletivo, não afeta todos os tecidos, o que ocasiona efeitos antivasoconstritores sem ação sob a pressão sanguínea e frequência cardíaca. A CNZ bloqueia a estimulação do sistema vestibular o que resulta na prevenção da vertigem (Brasil, 2016).

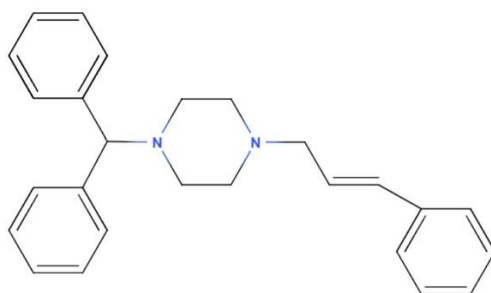


Figura 1- Estrutura química da CNZ

Quando administrada sua absorção ocorre no trato gastrointestinal e sua metabolização ocorre no fígado, mediada por enzimas do complexo CYP450 e CYP2D6. A resposta da CNZ pode ser influenciada por fatores como idade, massa corpórea, doenças renais ou hepáticas, além de etnia e fatores genéticos e ambientais, quando normal, espera-se que o pico plasmático máximo da CNZ seja alcançado entre uma e três horas após sua ingestão (Brasil, 2016).

Por fim, ela atua também na vasoconstrição da microcirculação e vasodilatação em arteríolas, motivo pelo qual ela é tida como depressora do sistema nervoso central (SNC). Esse efeito vasoconstritor permite que sua indicação terapêutica seja bem ampla, sendo prescrita principalmente por sua anti-histamina, antiemética, claudicação, perda de equilíbrio e até sintomas relacionados ao climatério (Cezarino, 2010).

A CNZ é um fármaco derivado da piperazina com fórmula química $C_{12}H_{28}N_2$, possui forma cristalina e sua coloração vai do branco ao levemente amarelado, com peso molar de $368,51 \text{ g mol}^{-1}$, ponto de fusão entre 117° e 120° C e ebulição em $509 \pm 38,0^\circ \text{ C}$ em uma pressão de 760 mmHg ao nível do mar, não solúvel em água, porém solúvel em éter e ácido clorídrico (HCL). Comercialmente é possível encontrar CNZ em cápsulas apenas em farmácias de manipulação. A forma farmacêutica comprimidos que contem CNZ pode ser produzida por diversos laboratórios farmacêuticos. Dentre as marcas mais comuns é possível destacar o Stugeron® registrado como medicamento referência e os similares são Fluxon e Cinarix. Também são encontrados vários medicamentos genéricos com dosagem de 25 e 75mg (Cezarino, 2010).

A CNZ em cápsulas, quando prescrita, pode ser manipulada em farmácias, e o seu controle de qualidade deve ser avaliado para assegurar a qualidade do produto. O teor ou doseamento de uma forma farmacêutica sólida, pode ser definido como uma série de testes analíticos com objetivo de quantificar determinada substância em uma solução com concentração conhecida (Nascimento, Floriano e Oliveira, 2016).

Para que um método analítico de doseamento possa ser validado é necessário que este atenda os critérios mínimos preconizados pelas legislações referentes à validação de método analítico estabelecido pela ANVISA e pelas recomendações do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano - ICH. O processo de validação tem por objetivo gerar evidencia documental que possa garantir segurança e confiabilidade nos resultados encontrados durante a realização dos testes de controle de qualidade da forma farmacêutica analisada (Silva et al., 2016).

A resolução da Anvisa RDC 166 de 24 de julho de 2017 que dispõe sobre a validação de métodos analíticos preconiza os parâmetros de doseamento que devem ser considerados na validação analítica. Para validar o método analítico de teor são necessários realizar os seguintes ensaios: linearidade, seletividade/especificidade, limites de detecção e quantificação, precisão, exatidão e robustez (Brasil, 2017).

A seletividade/especificidade pode ser definida pela capacidade do método de identificar e quantificar de forma específica, e sem nenhum equívoco um analito de interesse na presença dos excipientes ou interferentes na amostra (Brasil, 2017).

O parâmetro da linearidade é determinado pela capacidade de se relacionar as respostas analíticas obtidas de forma proporcional dentro de uma faixa determinada. A relação de linearidade deve ser avaliada dentro de toda faixa estabelecida para o procedimento de trabalho (Brasil, 2017).

A exatidão do método é avaliada com base em um valor tido como verdadeiro e sua comparação com resultados individuais de leitura do analito, podendo ser determinada pelo desvio padrão relativo das absorbâncias e o grau de recuperação do analito na amostra (Brasil, 2017).

Para precisão temos como definição a avaliação da proximidade ou grau de dispersão entre variações de concentração do analito de interesse, expressos pelo desvio padrão relativo, em uma amostra construída em condições controladas. Considera-se a avaliação por meio de três tipos de precisão,

repetitividade, obtida a partir de ensaios independentes, porém no mesmo laboratório, com o mesmo operador, equipamentos e materiais, a precisão intermediária, definida pela execução do mesmo método, no mesmo laboratório, porém com operadores diferente e em dias diferentes, e da reprodutibilidade, que é a execução do método em laboratórios diferentes, com equipamentos e operadores diferentes (Brasil, 2017).

O limite de detecção é determinado pela menor quantidade possível de analito detectada em uma amostra, enquanto quantificação é definida pela menor quantidade de analito detectada de forma precisa e exata na amostra (Brasil, 2017).

A robustez é a capacidade que um determinado método analítico possui em resistir a pequenas alterações no meio, tais como, variação de pH da solução, mudança de solventes, temperatura, etc (Brasil, 2017).

A avaliação da estabilidade de uma amostra é importante para determinarmos fatores que possam prejudicar a garantia da qualidade dos resultados analíticos, onde problemas como degradação da solução base e clima podem influenciar de forma negativa nas respostas analíticas obtidas. A avaliação da estabilidade das soluções garante confiabilidade, precisão e exatidão ao método. (Brasil, 2017)

Os métodos analíticos validados precisam atender o que é preconizado pelos órgãos competentes. Para atender os parâmetros necessários de validação de uma metodologia, além das determinações mínimas é necessário que se tenha uma análise estatística detalhada (Nogueira et al., 2011).

As farmácias discutem maneiras para ampliar a confiança na qualidade de preparações magistrais, principalmente das formas farmacêuticas em cápsulas, já que estas representam uma forma conveniente, simples e segura para se administrar um fármaco. As capsulas possuem características que as tornam atraentes para uso em manipulação de sólidos, como facilidade de deglutição, versatilidade além diferentes tamanhos e cores o que fornece uma boa variedade para acondicionamento de diversos volumes e diferenciação visual do medicamento (Laporta et al., 2013).

Essas características somadas ao aumento das prescrições de CNZ em cápsulas, justificam a importância de se construir uma metodologia de validação de doseamento desta forma farmacêutica sólida de maneira segura e confiável, já que qualquer desvio da qualidade em sua preparação pode causar danos graves a saúde da população (Laporta *et al.*, 2013). É importante que os ensaios de controle de qualidade forneçam resultados confiáveis e seguros que comprovem todas as características de segurança necessárias (Silva e Santos, 2006).

Metodologias de doseamento utilizando espectrometria tem ficado cada vez mais comum, principalmente devido a sua grande robustez e rapidez de implementação. Fármacos em comprimidos e cápsulas por exemplo, apresentam respostas analíticas precisas quando quantificados e identificados por espectrofotometria (Filho, 2010).

Embora exista uma infinidade de trabalhos que descrevam a detecção e doseamento de fármacos utilizando espectrofotometria UV, poucos na literatura possuem a descrição das condições analíticas para determinação do doseamento da CNZ em capsulas mesmo com as evidencias dos benéficos do método. Este fato representa um dos principais motivos para se desenvolver e validar o método analítico proposto (Gehring, 2011).

Várias são as possíveis técnicas analíticas para se determinar o doseamento de CNZ. Na literatura é possível encontrar monografias que utilizam cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa e eletroforese, porém há poucos métodos analíticos que descrevem o doseamento de CNZ em cápsulas por espectrofotometria na região do UV (Nogueira *et al.*, 2011).

Este trabalho tem por objetivo desenvolver e validar um método analítico para determinar o doseamento de CNZ em cápsulas magistrais por espectrofotometria na região do UV. O método analítico proposto será de fácil execução, baixo custo e oferecerá confiabilidade nos resultados.

2 ARTIGO

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR O DOSEAMENTO DE CINARIZINA EM CÁPSULAS MAGISTRAIS

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF ANALYTICAL METHOD TO DETERMINATION THE ASSAY OF CINARIZIN IN CAPSULES COMPOUNDED

DA SILVA, Derly Oliveira¹; COSTA JUNIOR, Gilberto Ferreira da²; CARNEIRO, Wilsione José^{3*}.

RESUMO

A cinarizina é um vasodilatador cerebral utilizado em doenças do labirinto que é um distúrbio caracterizado por tonturas, desvios de marcha ou sensação de queda. Pelo fato do controle de qualidade das cápsulas magistrais contendo cinarizina serem limitado, e pela dificuldade de acesso de monografias farmacopéicas oficiais deste fármaco, há a necessidade de descrever um método analítico que seja confiável e seguro para realizar a determinação quantitativa de cinarizina em cápsulas. Este trabalho tem por objetivo desenvolver e validar um método analítico para determinar o doseamento de cinarizina em cápsulas por espectrofotometria na região do UV que seja de fácil execução, baixo custo e que ofereça confiabilidade nos resultados de doseamento. O método proposto foi linear na faixa de 5,833 a 10,833 $\mu\text{g mL}^{-1}$, e apresentou resultados de coeficiente de correlação linear e de Person semelhantes (0,999), seletividade/especificidade (0,14 %), limites de detecção (130, 20 ng/mL) e quantificação (260, 40 ng/mL) satisfatórios em 251 nm. Os resultados de precisão (DPR _{Precisão rep.}: 2,89 %; DPR _{Precisão inter.}: 1,07 %) e exatidão (CQB= 99,96 %, CQM= 100,02 % e CQA= 100,06 %) cumpriram com os parâmetros de validação. A robustez foi comprovada e o método analítico não sofre variações significativas a pequenas deliberações. Após a validação foi determinado o doseamento de cinarizina em cápsulas de Farmácias do comércio varejista de Barra do Garças – MT. Os resultados de teor encontrados atenderam o preconizado pela Farmacopéia Brasileira 6ª Edição. O método analítico validado apresentou ser linear, específico, exato, preciso e robusto e permite determinar o doseamento de cinarizina em cápsulas magistrais de maneira simples, com baixo custo e fornece resultados confiáveis.

Palavras-chave: *cinarizina, teor e validação de método analítico*

ABSTRACT

Cinarizine is a brain vasodilator used in labyrinth diseases, which is a disorder characterized by dizziness, gait deviations or feeling of falling. By the fact the quality control of compounded capsules containing cinarizine is limited, and because of the difficulty in accessing official pharmacopoeia monographs of this drug, there is a need to describe an analytical method that is reliable and safe to perform the quantitative determination of cinarizine in capsules. This work aims to develop and validate an analytical method to determine the assay of cinarizine in capsules by spectrophotometry in the UV region that is easy to perform, low cost and that offers reliability in the dosage results. The proposed method was linear in the range of 5.833 to 10.833 $\mu\text{g mL}^{-1}$, and presented similar results of linear and Person correlation coefficient (0.999), selectivity/specificity (0.14 %), detection limits (130, 20 ng/mL) and quantification (260, 40 ng/mL) at 251 nm. The results of accuracy (DPR Rep. accuracy: 2.89 %; DPR Inter. accuracy: 1.07 %) and precision (CQB= 99.96 %, CQM= 100.02 % and CQA= 100.06 %) complied with the validation parameters. The robustness has been proven and the analytical method does not vary significantly from small deliberations. After validation the assay of cinarizine in capsules of pharmacies of the retail trade of Barra do Garças - MT was determined. The results found complied the requirements of Farmacopéia Brasileira 6th Edition. The validated analytical method proved to be linear, specific, accurate and robust and allows the determination of the dosage of cinarizine in compounded capsules in a simple way, with low cost and provides reliable results.

Keywords: cinarizine, assay and validation of analytical method.

2.3 INTRODUÇÃO

A labirintite ou doença do labirinto é um distúrbio caracterizado por tonturas, desvios de marcha ou sensação de queda. Pode afetar crianças e adultos, com maior predominância em idosos, e é causada por infecções virais ou bacterianas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, em até 2025 o Brasil será o sexto país em número de idosos, o que acarretará uma maior incidência de relatos desta enfermidade, com consequente aumento na prescrição de fármacos relacionados a esta doença, como por exemplo, a cinarizina (CNZ) que é utilizada no tratamento da labirintite (Scherer *et al.*, 2012).

A CNZ (Figura 1) é um fármaco utilizado para o tratamento de distúrbios circulatórios periféricos e de equilíbrio e é derivada da piperazina, e amplamente prescrita em todo território nacional (ANVISA, 2016). Ela atua no bloqueio dos canais de cálcio do tipo T e receptores H₁ de Histamina. Possui absorção gastrointestinal e se liga a 91 % das proteínas plasmáticas. A concentração plasmática máxima de CNZ é obtida na circulação sistêmica entre 1 a 3 horas

após sua ingestão e a meia vida inicial é de 4 horas (Cezarino, 2010).

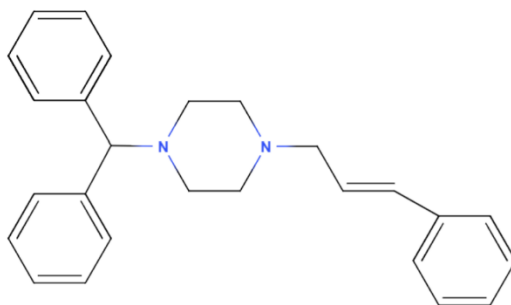


Figura 1. Estrutura química da CNZ

A CNZ possui fórmula e peso molecular de $C_{12}H_{28}N_2$ e 368,5 u, respectivamente. É caracterizada como um pó branco ou amarelado não solúvel em água, porém solúvel em meio ácido. A CNZ é disponibilizada no mercado brasileiro na forma farmacêutica de comprimidos, nas concentrações de 25,00 mg e 75,00 mg, mas também pode ser encontrada na forma farmacêutica de cápsulas, produzidas pelas farmácias magistrais em todo território brasileiro (Cezarino, 2010).

Dentre os medicamentos manipulados as formas farmacêuticas sólidas são as mais prescritas. As cápsulas são as mais empregadas, porque apresentam maior versatilidade e proporciona flexibilidade de dosagem, o que possibilita a manipulação de medicamentos específicos e adequados às necessidades de cada paciente (Allen Jr., 2017).

A determinação da dosagem de fármaco em uma formulação magistral é essencial para manter a qualidade do produto acabado. Para garantir esta qualidade é necessário que os métodos analíticos apresentem resultados seguros durante as análises químicas. Para isso, é de fundamental importância realizar o desenvolvimento e a validação de métodos analíticos. Estes estudos garantem que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, além de assegurar a confiabilidade dos resultados encontrados (Laporta *et al.*, 2013).

Não consta na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (Ed.) uma monografia específica para determinar o doseamento de CNZ em cápsulas. A literatura apresenta poucos métodos analíticos referentes à determinação do teor de CNZ, e diante disso, há a necessidade de desenvolver e validar um método analítico que seja preciso e exato (Laporta *et al.*, 2013).

É encontrado na literatura vários trabalhos que descrevem as diferentes técnicas analíticas para a quantificação de CNZ, dentre as mais comuns podemos citar as análises por cromatografia líquida de alta eficiência, cromatografia gasosa e espectrofotometria no ultravioleta (UV) (Gehring *et al.*, 2011).

Este trabalho tem por objetivo desenvolver e validar um método analítico para determinar o doseamento de CNZ em cápsulas magistrais por espectrofotometria na região do UV. O método analítico proposto será de fácil execução, baixo custo e oferecerá confiabilidade nos resultados.

2.4 MATERIAIS E METODOS

2.4.1 Padrão de Referência Secundário, Amostras, Soluções e Reagentes

Foi utilizado por doação o padrão de referência secundário (PRS) de CNZ com grau de pureza de 99,8 %. Foram desenvolvidas três (3) formulações de cápsulas contendo 75,00 mg de CNZ, com peso médio de 250,00 mg, a partir do PRS. As especialidades farmacêuticas desenvolvidas e manipuladas foram denominadas de A, B e C. Os excipientes empregados nas manipulações foram: lactose (Ludipress®), celulose microcristalina (avicel®), croscarmellose sódica (Quimisul®), dióxido de silício coloidal (Aerosil Synth®), lauril sulfato de sódio (Bianquímica® e estearato de magnésio (Bianquímica®. Preparou-se uma formulação placebo, isenta de fármaco, nas mesmas concentrações das especialidades farmacêuticas A, B e C. Em duas Farmácias de Barra do Garças (Mato Grosso, Brasil) foram adquiridas cápsulas com 75,00 mg de CNZ. Estas especialidades farmacêuticas adquiridas no comércio varejista foram denominadas de D e E. Os excipientes farmacêuticos das formulações farmacêuticas A, B e C eram semelhantes em composição dos produtos D e E.

As soluções controle de qualidade nas concentrações de $5,331 \mu\text{g mL}^{-1}$, $8,333 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $10,833 \mu\text{g mL}^{-1}$ de CNZ, são respectivamente denominadas de controles de concentração baixa (CQB), média (CQM) e alta (CQA).

A solução de ácido clorídrico (HCL) a $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ foi preparada a partir do ácido concentrado a 37 % e como diluente foi utilizado água purificada por osmose reversa.

O HCL a 37 % utilizado para preparar as soluções diluentes apresenta grau analítico adequado e foi obtido através da Tédia LTDA, Brasil.

2.4.2 Equipamentos

Balança analítica (Eletronic balance modelo FA-2104N); pHmetro (Mettler toledo, mPA210); aparelho ultrasonic (Marca unique modelo ultracleaner 1400); espectrofotômetro UV (Biospectro modelo SP-220); centrifuga (Excelsa baby I modelo 206) e micropipeta da high tech lab (Modelo labmate+).

2.4.3 Preparo das Formulações Farmacêuticas Simuladas

Foram utilizadas para análise 3 (três) formulações farmacêuticas simuladas e distintas, denominadas de A, B e C, todas com dosagem de 75,00 mg de CNZ e peso médio de 250,00 mg. Os excipientes selecionados para a manipulação das cápsulas foram: lactose (Ludipress®), celulose microcristalina (avicel®), croscarmelose sódica (Quimisul®), dióxido de silício coloidal (Aerosil Synth®), lauril sulfato de sódio (Bianquímica®) e estearato de magnésio (Bianquímica®). Para cada preparação farmacêutica A, B e C foi manipulada uma formulação placebo, conforme as concentrações estabelecidas na Tabela 1, porém isentas de CNZ.

Tabela 1. Composição e concentrações das matérias primas utilizadas nas formulações farmacêuticas A, B e C das cápsulas com 75,00 mg de CNZ.

Composição	A	B	C
	(%)		
CNZ	30,00	30,00	30,00
Lactose	10,00	49,00	34,80
Cel. Mic.	57,00	15,00	30,00
Crosc. Sod.	1,00	1,50	2,00
D. S. C.	0,50	1,00	0,70
L. S. S.	1,00	2,00	1,50
E. M.	0,50	1,50	1,00

Legenda: Cel. Mic.: celulose microcristalina; Crosc. Sod.: croscarmelose sódica; D. S. C.: dióxido de silício coloidal; L. S. S.: lauril sulfato de sódio e E. M.: estearato de magnésio.

2.4.4 Preparo da Solução Contendo CNZ PRS

A solução contendo o PRS a uma concentração de trabalho de 8,333 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de CNZ foi preparada, solubilizando-se 83,33 mg do fármaco em 100,0 mL de HCl 0,1 mol L^{-1} . Foram realizadas diluições sucessivas até obter uma solução com 8,333 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

3 2.4.5 Preparo das Soluções Amostrais

Foi utilizado o conteúdo de 10 (dez) cápsulas de CNZ preparadas conforme demonstrado na Tabela 1. Após homogeneização deste *pool*, foram pesados o equivalente a 83,33 mg de fármaco e transferido para um balão volumétrico de 100,00 mL. Em seguida, foram adicionados 50,00 mL de HCl 0,1 mol L^{-1} no balão volumétrico e este foi levado ao aparelho de ultrassom até ocorrer a solubilização da CNZ. Após este tempo, completou o volume final do

balão volumétrico, homogeneizou, e em seguida a solução foi filtrada em papel de filtro faixa preta. Transferiu 1,00 mL do filtrado para outro balão volumétrico de 100,00 mL, que teve seu volume final completado com solução de HCl 0,1 mol L⁻¹. A concentração de trabalho das soluções amostrais das especialidades farmacêuticas A, B, C, D e E é de 8,333 µg mL⁻¹ de CNZ.

2.4.6 Padronização das Condições Analíticas do Método de Análise

As leituras das soluções analíticas foram realizadas por espectrofotometria no ultravioleta no comprimento de onda de 251 nm e para isso foi utilizado uma cubeta de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm. Para a obtenção do branco foi utilizado o solvente HCL 0,1 mol L⁻¹. As leituras das soluções foram realizadas em triplicatas e os experimentos foram conduzidos ao abrigo da luz.

2.4.7 Validação do Método Analítico por Espectrofotometria na Região do UV

Foi utilizado a Resolução da Diretoria Colegiada Nº 166, de 24 de julho de 2017, referente ao guia para validação de métodos analíticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os parâmetros avaliados foram: seletividade/especificidade, linearidade, exatidão, precisão, limites de detecção e quantificação e robustez. As recomendações da ICH (The international Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use) também foram utilizadas neste trabalho.

2.4.7.1 Seletividade/Especificidade

Este parâmetro tem a finalidade de determinar se haverá interferência dos excipientes nas formulações A, B e C, conforme demonstrado na Tabela 1. A seletividade/especificidade foi avaliada pela análise das soluções: placebos A, B e C e suas respectivas formulações farmacêuticas simuladas contendo CNZ na concentração de 8,333 µg mL⁻¹. Para a leitura destas soluções foi preparado uma solução contendo o PRS de CNZ na mesma concentração das formulações farmacêuticas simuladas (8,333 µg mL⁻¹). Todas as soluções foram diluídas em HCL a 0,1 mol L⁻¹ e, posteriormente foram realizadas as varreduras espectrais na faixa de 200 a 400 nm utilizando o espectrofotômetro ultravioleta.

2.4.7.2 Linearidade e Faixa

Foi determinada pela análise de cinco pontos distintos, a fim de avaliar a relação linear entre as concentrações de CNZ e as absorbâncias obtidas na faixa de 5,833 a 10,833 $\mu\text{g L}^{-1}$. Para avaliar cada ponto da curva de calibração foram preparadas soluções nas concentrações de 5,833; 6,666; 8,333; 9,999 e 10,833 $\mu\text{g L}^{-1}$. Após obter a leitura das absorbâncias em cada ponto a linearidade foi prevista pelo cálculo de regressão linear e pelo coeficiente de correlação de Pearson.

2.4.7.3 Exatidão

Foi determinada através da adição de quantidades conhecidas de PRS de CNZ para obtenção das soluções de CQB, CQM e CQA, aos quais foi adicionado o placebo da formulação B (Tabela 1). Cada concentração foi preparada em triplicata, totalizando 9 (nove) determinações. Os valores obtidos de exatidão foram expressos em porcentagens, e a recuperação de CNZ foi registrada a partir das respostas analíticas obtidas em relação a quantidade teórica de fármaco em cada concentração de controle de qualidade.

2.4.7.4 Precisão

As precisões do tipo repetibilidade e intermediária foram determinadas através da análise das absorbâncias dos CQB, CQM e CQA. As análises foram realizadas em dias e por analistas diferentes, porém no mesmo laboratório. Cada concentração de controle de qualidade foi preparada em três réplicas e lida em triplicata. O desvio padrão relativo (DPR) foi obtido e avaliado a partir das leituras das soluções.

2.4.7.5 Limites de Detecção (LD) e Quantificação (LQ)

Os LD e LQ foram avaliados por espectrofotometria no ultravioleta, a partir da concentração de 8,333 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Para ambos os limites foram realizadas diluições e leituras gradativas, em triplicata, até se obter a menor concentração possível, de maneira precisa e confiável. Os resultados foram determinados pela análise do DPR.

2.4.7.6 Robustez

Neste parâmetro, variou-se a concentração de HCL (0,08 M), comprimento de onda (252 nm), mudança de marca de solventes (Vetec), temperatura (30 °C) e pH da solução de HCL 0,1 mol L^{-1} (1,5). A concentração

de trabalho de $8,333 \mu\text{g mL}^{-1}$ foi utilizada para avaliar a robustez do método analítico. Após variação das condições de robustez o DPR foi determinado.

2.4.7.7 Avaliação da Estabilidade de CNZ em HCL $0,1 \text{ M L}^{-1}$

Foram preparadas soluções de CNZ com o PRS e com uma amostra simulada referente a formulação farmacêutica B, ambas na concentração de $8,333 \mu\text{g mL}^{-1}$ em HCL $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. As soluções foram armazenadas em temperatura ambiente ($25,0 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$) e ao abrigo da luz, por um intervalo de tempo de 16 horas. Após este período, foram obtidas as absorbâncias das soluções por espectrofotometria no comprimento de onda de 251 nm, e em seguida foram avaliados os DPR das leituras encontradas de cada tempo de análise.

2.4.7.8 Aplicação do Método Analítico Validado para Determinar CNZ em Cápsulas Magistrais

O doseamento de CNZ em cápsulas magistrais das especialidades farmacêuticas D e E foi determinado de forma individual pelo método analítico espectrofotométrico anteriormente descrito e validado.

Para isso, foi utilizado o conteúdo de 10 (dez) cápsulas magistrais contendo CNZ. Após homogeneização deste *pool*, foram pesados o equivalente a 83,33 mg do fármaco e transferido para um balão volumétrico de 100,0 mL. Em seguida, foram adicionados 50 mL de HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ no balão volumétrico, e este foi levado ao aparelho de ultrassom até ocorrer a solubilização da CNZ. Após este tempo, completou o volume final do balão volumétrico, homogeneizou, e em seguida a solução foi filtrada em papel de filtro faixa preta. Transferiu 1,0 mL do filtrado para outro balão volumétrico de 100,0 mL, que teve seu volume final completado com solução de HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. A concentração de trabalho das soluções é de $8,333 \mu\text{g mL}^{-1}$ de CNZ.

Para a quantificação de CNZ em cápsulas, foi utilizado a curva de calibração descrita no estudo de linearidade. Mediram-se as absorbâncias das soluções em 251 nm, utilizando-se HCl $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ para ajuste do zero.

2.4.7.9 Estatística dos Dados

Foi realizada a análise descritiva dos dados através da resposta dos resultados de cada parâmetro avaliado. A avaliação estatística dos resultados foi realizada utilizando o software Excell® (Microsoft, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Para que um método analítico de doseamento possa ser validado é necessário que este atenda os critérios mínimos preconizados pelas legislações referentes à validação de método analítico estabelecido pela ANVISA e pelas recomendações do ICH. O processo de validação tem por objetivo gerar evidência documental que possa garantir segurança e confiabilidade nos resultados encontrados durante a realização dos testes de controle de qualidade da forma farmacêutica que está sendo analisada (Silva *et al.*, 2016).

A avaliação do comprimento de onda de CNZ foi determinada pela varredura entre 200 a 400 nm no espectrofotômetro ultravioleta de soluções que continham o PRS e formulação farmacêutica B, ambas na concentração de 8,333 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de CNZ. A solução placebo, isenta de fármaco, também foi avaliada para verificar a interferência dos excipientes na leitura espectrofotométrica. O espectro de varredura de CNZ em HCl 0,1 mol L⁻¹ apresentou absorção máxima no comprimento de onda de 251 nm.

A seletividade/especificidade do método analítico foi determinada pela capacidade de detecção e quantificação de possíveis interferentes dos excipientes na formulação de CNZ das cápsulas magistrais. A maior interferência do placebo encontrado neste trabalho foi de 0,28 %, correspondente ao placebo A. Os demais (B e C) apresentaram resultados semelhantes (0,14 %). O estudo da interferência do placebo na formulação farmacêutica avalia a interferência dos excipientes na formulação e também das possíveis impurezas do fármaco. Os valores observados de interferência são semelhantes com os resultados encontradas por Cassiano *et al.* (2008) e Nogueira *et al.* (2011). Estes autores demonstraram os resultados de interferência do placebo em relação ao fármaco em porcentagem, e os valores de interferência não foram superiores a 2,00 %, semelhante ao encontrado para a CNZ em cápsulas magistrais deste trabalho.

A linearidade deve evidenciar que as absorbâncias encontradas são diretamente proporcionais às concentrações do fármaco na solução. A curva analítica foi gerada a partir de cinco determinações distintas com concentrações em 5,833; 6,666; 8,333; 9,999 e 10,833 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A curva analítica obtida obedece a seguinte equação da reta $y = 0,0039x - 0,0552$, e o coeficiente de correlação linear (r) encontrado atende a resolução em vigor ($r = 0,999$). Pelo valor encontrado fica evidente que o parâmetro avaliado pode ser considerado linear para a faixa de leitura avaliada, porque o critério mínimo de aceitação atende os requisitos da ANVISA ($r \geq 0,99$). Foi determinado o coeficiente de correlação de Pearson (Cp), que mediu o grau da correlação entre as concentrações utilizadas para a construção da curva de calibração no teste de linearidade. O Cp obtido foi de 0,999 e este resultado estabelece um forte grau de dependência estatística entre as concentrações estabelecidas no ensaio de linearidade. O resultado encontrado referente ao Cp está de acordo com o estabelecido pela literatura, que adota uma variação entre - 1 a 1. (Filho e Silva Jr., 2009). Borba *et al.* (2013), obteve resultados de linearidade semelhantes a este trabalho, porém, não há descrição ao teste de Pearson.

A exatidão é definida pela relação entre a proximidade dos resultados encontrados em comparação com os valores teóricos. Na Tabela 2, estão representados os resultados dos controles de qualidade avaliados para o ensaio de exatidão. Os valores encontrados de recuperação estão compreendidos na faixa de 100,06 a 100,17 % e o maior coeficiente de variação obtido foi de 1,63 %. Os resultados estão de acordo com os critérios de aceitação estabelecidos, que preconizam a exatidão entre 98,00 a 102,00 %, com $DPR \leq 2,00$ %. Nos testes de recuperação descritos por Laporta, (2013) e Polonini (2011), ambos os autores obtêm resultados em conformidade com o que é preconizado pela resolução vigente, aplicando uma técnica analítica semelhante ao desenvolvido para CNZ em cápsulas deste trabalho.

Tabela 2. Resultados de recuperação obtidos através da adição de PRS de CNZ em três soluções com diferentes níveis de concentração (CQB, CQM e CQA).

Sol.	Conc. teórica ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Média de CNZ Recuperada		DPR (%)
		($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Exatidão (%) $\pm$ DP (%)	
CQB	5,831	5,841	100,17 $\pm$ 0,10	1,63
CQM	8,333	8,342	100,02 $\pm$ 0,12	1,42
CQA	10,833	11,085	100,06 $\pm$ 0,07	0,65

Legenda: CQB: controle de qualidade baixo; CQM: controle de qualidade médio; CQA: controle de qualidade alto; Conc: concentração; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo e Sol.= soluções.

O ensaio de precisão tem por objetivo avaliar a dispersão entre os dados obtidos nos três diferentes níveis de concentrações dos controles de qualidade (CQB, CQM e CQA). Na repetibilidade foi obtido um maior DPR = 2,89 %. O resultado encontrado é menor que o parâmetro máximo exigido pela resolução vigente ($DPR \leq 5,00$ %). A precisão intermediária, que avalia a variação de ensaios realizados em dias e com analistas diferentes, mostrou um maior DPR = 1,07 %. Os resultados do parâmetro de precisão estão expressos na Tabela 3. Corrêa (2019), também avaliou as precisões no método analítico que foi proposto. Ele considerou um grau de confiança de 95,00 % e os resultados encontrados não apresentaram alterações significativas, os valores obtidos demonstraram sucesso na aplicação do parâmetro proposto, semelhante ao que foi encontrado para CNZ neste trabalho.

Tabela 3. Resultados de repetibilidade e recuperação intermediárias obtidas por espectrofotométricas no UV de soluções contendo CNZ referentes ao CQB, CQM e CQA.

Soluções	Leituras	Precisão					
		Repetibilidade ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			Intermediária ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
		CQB	CQM	CQA	CQB	CQM	CQA
1	1	6,23	8,39	11,08	6,23	8,33	10,84
	2	6,15	8,22	11,23	6,16	8,37	10,94
	3	6,32	8,22	11,19	6,21	8,29	10,90
2	1	6,44	8,33	11,00	6,27	8,33	10,92
	2	6,48	8,29	10,96	6,27	8,25	10,86
	3	6,21	8,39	10,96	6,25	8,18	10,88
3	1	6,09	8,41	11,06	6,18	8,35	10,86
	2	5,97	8,35	11,06	6,19	8,46	10,92
	3	5,99	8,39	11,02	6,23	8,44	10,94
Média		6,208	8,333	11,063	6,222	8,333	10,897
DP		0,18	0,07	0,10	0,04	0,09	0,04
DPR (%)		2,89	0,90	0,86	0,65	1,07	0,32

Legenda: CQB: controle de qualidade baixo; CQM: controle de qualidade médio; CQA: controle de qualidade alto; DP: Desvio padrão; DPR: Desvio padrão relativo.

Os LD e LQ representam os menores valores de concentração que podem ser detectados e quantificados pelo método analítico de forma confiável e precisa. Os valores encontrados de LD e LQ foram de 130, 20 ng/mL e de 260,40 ng/mL, respectivamente. A avaliação dos limites foi realizada pela análise do DPR dos resultados encontrados e os valores obtidos não ultrapassaram os 5,00 % do estabelecido pela resolução vigente (Brasil, 2017). Os valores encontrados de LD e LQ confirmam que o intervalo de trabalho deste método analítico (5,833 a 10,833 $\mu\text{g mL}^{-1}$) está em conformidade com os parâmetros estabelecidos. Diante disso, assegura-se que o método proposto é capaz de detectar e quantificar uma ampla faixa de concentrações do fármaco com segurança.

A robustez é determinada pela capacidade do método analítico em resistir a pequenas e deliberadas variações nas condições de análise. Foram avaliados os comportamentos dos dados obtidos em relação à concentração de HCL, comprimento de onda, marca do solvente, temperatura e pH da solução de HCL 0,1 M L⁻¹. Os valores encontrados de robustez estão demonstrados na Tabela 4. Os resultados obtidos de DPR no teste de robustez foram menores que o preconizado pela resolução vigente (DPR ≤ 2,00%) (ANVISA, 2017). Pelos valores demonstrados, constata-se que o método analítico é robusto a pequenas variações. Os dados obtidos garantem confiança nas análises realizadas por diferentes analistas e equipamentos. Nascimento *et al.* (2011), ao validar o método de Ciprofibrato em comprimidos por espectrofotometria no UV, avaliou a robustez com apenas 1 (uma) deliberação, a marca do solvente, e o parâmetro foi considerado satisfatório. Neste trabalho foi avaliado cinco diferentes deliberações, o que garante maior confiabilidade nos resultados.

Tabela 4. Resultados referentes à robustez do método por espectrofotometria no UV.

Variável	Condição nominal	Condição alterada	DPR (%)
Concentração de HCL	0,1 M L ⁻¹	0,08 M L ⁻¹	0,13
Comp. Onda	251 nm	252 nm	1,10
Marcas de solvente	Tédia	Vetec	0,83
Temperatura	25 °C	30 °C	0,95
pH	1,2	1,5	1,28
Estabilidade das soluções	Tempo 0	14 horas	1,04

Legenda: HCL: ácido clorídrico e Comp.: comprimento.

No estudo da robustez, também foi avaliada a estabilidade das soluções analíticas. Pelos resultados demonstrados na Tabela 4, é observado que as soluções que contém o PRS e a formulação farmacêutica B de CNZ se mantiveram estáveis por até 14 h após o preparo. A variação das leituras foi determinada pela análise do DPR, e os valores encontrados não ultrapassaram 2,00 % do preconizado como ideal (Brasil, 2017). O intervalo de análise de 14 horas, encontrado neste parâmetro de estabilidade, permite quantificar o fármaco deste trabalho de forma robusta e garante que a CNZ será degradada em porcentagens que atendem os parâmetros estabelecidos pela legislação vigente (Brasil, 2017).

Após a validação do método analítico foi determinado o doseamento de cápsulas magistrais que continham 75,00 mg de CNZ de duas Farmácias da região de Barra do Garças em Mato Grosso. As especialidades farmacêuticas avaliadas foram denominadas de D e E. Os valores obtidos no resultado de teor para CNZ das especialidades D e E, usando o método analítico espectrofotométrico, estão representados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados de doseamento das cápsulas magistrais com 75,00 mg de CNZ das especialidades farmacêuticas D e E adquiridas em Farmácias de Barra do Garças – Mato Grosso.

Especialidades farmacêuticas	Doseamento (%)	DPR (%)
D	102,73	0,51
E	96,81	0,82

Legenda: DPR: desvio padrão relativo

Os limites especificados pelos métodos gerais da Farmacopéia Brasileira 6ª Ed. para doseamento são de no mínimo, 90,00 % e, no máximo, 110,00 % da quantidade declarada do fármaco. Os resultados experimentais obtidos no teor de CNZ em cápsulas magistrais atendem o preconizado pelos métodos gerais da Farmacopéia Brasileira 6ª Ed., sendo assim, o método analítico desenvolvido e validado pode ser utilizado em análises quantitativas de CNZ em cápsulas magistrais, porque após a avaliação do doseamento das amostras comerciais, foi possível atestar a confiança e segurança do método validado.

4 CONCLUSÕES:

O método analítico validado por espectrofotométrico na região do UV apresentou linearidade na faixa estipulada, bem como especificidade, exatidão, precisão e robustez. O método proposto permite determinar o doseamento de CNZ em cápsulas magistrais de maneira simples, com fácil execução, segura, de baixo custo e fornece resultados confiáveis.

5 . REFERÊNCIAS:

1. Allen JR, L. V., PhD. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. APhA - American Pharmacists Association 5ed. Washington, D.C, **2017**. ISBN-13: 978-1582122632.
2. Anvisa. Agência nacional de vigilância sanitária. Adequação da RDC 47, Stugeron®, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, **2016**.
3. BRASIL, Anvisa. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução nº 166, Diário Oficial da União, 24 de julho de **2017**.
4. Borba A.A.P., Pereira N.R.R.K.M., Stulzer K.H. Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria uv para quantificação de carvedilol, Quim. Nova, Vol. 36, **2013**, No. 4, 582-586.
5. Cassiano, M. N., Barreira C. J., Martins R.R. L., Oliveira V. R., Cass B. Q. Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas

- moléculas em matrizes biológicas, *Quim. Nova*, **2009**, Vol. 32, No. 4, 1021-1030.
6. Cezarino P. Y. A., Cinarizina no tratamento dos sintomas climatéricos, Digital Library, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP. São Paulo, SP. Out. **2010** USP/FM/DBD-344/10
 7. Corrêa, C.A., Simões R. M., Vasconcelos L. H., Development and validation of spectrophotometric methodology to determine 5-aminosalicylic acid in drugs assisted with experimental design, *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, **2019**, v. 5, n. 8, p. 11559-11578.
 8. Chiaradia C. M., Collins H. C., Jardim F. S. C. I. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos, *Quim. Nova*, **2008**, Vol. 31, No. 3, 623-636.
 9. Filho F. B. D., Junior S. A. J. Desvendando os mistérios do coeficiente de correlação de Pearson (r), *Revista Política Hoje*, **2009**, vol. 18, n. 1.
 10. Gehring P.A.F., Santos O. M. M., Pereira G. R., Araújo M. B. Estabelecimento de condições para ensaio de dissolução de cápsulas de cinarizina empregando planejamento fatorial, *Quim. Nova*, **2011**, Vol. 34, No. 3, ISSN 455-461.
 11. Ganança M. M., Caovilla H.H., Ganança F.F., Paulino C. A., Branco F., Doná F., Gazzola J. M., Ganaça C. F. Como Diagnosticar e Tratar Vertigem. *RBM- Revista Brasileira de Medicina*. Vol. 65 N. 12, pág. 6 a 14, São Paulo, SP. Out. **2008**- Indexado na Lilacs sob nº: S0034-72642008001300001.
 12. Laporta L. V., Brum T. F., Júnior F. R. P., Santos M. R., Gonçalves C. A. Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas, *RCFB - Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. Santa Catarina, RS. Out. de **2013**, ISSN 1808-4532.
 13. Nascimento L. N. G., Rosa L. D., Aversi-Ferreira A. T., Validation of a spectrophotometric method to determine ciprofibrate content in tablets, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2011**, vol. 47, n. 1.
 14. Nogueira, R., Wollinger W., Silva E. T., Oliveira M. L., Rego P. C. E., Moreira F. G., Barin S. J., Laporta V.L., Mesko F. M., Bittencourt F. C., Rodrigues M. J., Cunha S. V. Validation of a liquid chromatographic method for determination of related substances in a candidate certified reference material of captopril, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2011**, vol. 47, n. 2.
 15. Polonini C.H., Santos C. F., Vaz P. U., Brandão F. A. M., Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação do teor de sinvastatina em cápsulas magistrais, *Quim. Nova*, **2011**, vol. 34, No. 3, 516-519.
 16. Silva S. E., Almeida M., Fregonezi-Nery M.M., Rabito F. M., Junior A. R. V., Madeira B. T., Nixdorf L. S. Método Analítico para doseamento de Fumarato de Tenofovir Desoproxila por cromatografia líquida. *Ver. Bras. Farm.*, **2016**, 97 – Suplemento – 104 – 118.
 17. Scherer. S., Lisboa. H.R.K., Paqualotti, A. Tontura em idosos: diagnóstico otoneurológico e interferência na qualidade de vida. *Passo Fundo, RS. Rev Soc Bras Fonoaudiol. Set.* **2012**.

6 COMPROVANTE DE ENVIO

PERIÓDICO TCHÊ QUÍMICA

Revista Científica Multidisciplinar Internacional ISSN 1806-0374
(impresso), ISSN 2179-0302 (online)

PERIÓDICO TCHÊ QUÍMICA • www.journal.tchequimica.com • ISSN
1806-0374 (impresso) • ISSN 2179-0302 (online) © 2020. Porto Alegre, RS.
Brasil.

CARTA DE APRESENTAÇÃO PARA SUBMISSÃO DE MANUSCRITO

Data: 25/03/2020

Editor-chefe

Periódico Tchê Química

Rua Anita Garibaldi, 359/603

Mont' Serrat - Porto Alegre/RS

CEP: 90450-001, RS - Brasil

Assunto: SUBMISSÃO DE MANUSCRITO PARA APRECIÇÃO

Título: DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO
PARA DETERMINAR O DOSEAMENTO DE CINARIZINA EM CÁPSULAS
MAGISTRAIS

Palavras-chave: cinarizina, teor e validação de método analítico

Autores: Derly Oliveira da Silva, Gilberto Ferreira da Costa Jr. e Wilsione
José Carneiro *.

Dados necessários para o autor correspondente:

Nome completo: Wilsione José Carneiro

Endereço completo:

Nome da Universidade ou Empresa ou Instituto: Universidade Federal de

Mato Grosso

Nome do Instituto: Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde

Avenida: Valdon Varjão

Número: 6.390

CEP: 78600-000

Cidade: Barra do Garças

Estado: Mato Grosso

País: Brasil

Telefone: (66) 3402-0719

E-mail:

Derly Oliveira da Silva - derlydos@gmail.com

Gilberto Ferreira da Costa Jr - gilbertofcjr@hotmail.com

Wilsione José Carneiro - wilsione.carneiro@hotmail.com

Prezado Editor

Eu, Wilsione José Carneiro, autor correspondente do manuscrito, estou submetendo o artigo intitulado DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR O DOSEAMENTO DE CINARIZINA EM CÁPSULAS MAGISTRAIS para publicação no PERIÓDICO TCHÊ QUÍMICA.

Juntamente com a submissão do manuscrito, eu gostaria de salientar:

Todos os autores desse artigo participaram diretamente no planejamento, execução ou análises desse estudo;

Todos os autores desse artigo leram e aprovaram a versão final enviada;

O conteúdo desse manuscrito não teve os direitos autorais concedidos nem foi publicado anteriormente;

O conteúdo desse manuscrito não se encontra sob consideração para publicação em nenhuma outra revista no momento;

O conteúdo desse manuscrito não terá os direitos autorais concedidos, nem mesmo será submetido ou publicado em nenhuma outra revista enquanto a aceitação pelos editores do Periódico estiver sob consideração;

Não há manuscritos ou resumos diretamente relacionados com o assunto

desse trabalho publicados ou não-publicados por qualquer autor desse artigo;
Os representantes da minha instituição do curso de Farmácia do Campus
Universitário do Araguaia da Universidade Federal de Mato Grosso estão
informados e de acordo com o envio desse artigo;

ATENÇÃO: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM PARTICIPANTES HUMANOS OU ANIMAIS.

A pesquisa com participantes humanos, que inclui material humano identificável ou dados identificáveis, requer proteção ética. De acordo com a Declaração de Helsinque emitida pela Associação Médica Mundial, a pesquisa com participantes humanos deve ser claramente formulada em protocolos experimentais e estes devem ser submetidos a conselhos de revisão ética independentes (comitês de ética e conselhos institucionais) para aprovação. Além disso, todo participante em potencial deve ser informado sobre os objetivos, métodos, fontes de financiamento, possíveis conflitos de interesse, afiliações institucionais do pesquisador, os benefícios previstos e os riscos potenciais do estudo e o desconforto que isso pode "acarretar" e deve dar consentimento para participar.

Fonte: S Schroter, R Plowman, A Hutchings, A Gonzalez; Reporting ethics committee approval and patient consent by study design in five general medical journals. J Med Ethics 2006; 32:718–723. DOI: 10.1136/jme.2005.015115.

Os autores devem descrever em seus manuscritos a aprovação do comitê de ética e os participantes consentem com o desenho do estudo dos participantes quando a pesquisa envolve participantes humanos.

A aprovação ética deve ser buscada para pesquisas envolvendo participantes humanos.

Um 'participante' é alguém que:

Fornece ativamente dados de pesquisa. Por exemplo:

Conclui pesquisas;

Participa de entrevistas, discussões ou observações;

Passa por tratamento ou teste psicológico, fisiológico ou médico;

Teste de software;

Concede acesso a coleções pessoais de registros, fotografias, etc.;

É a pessoa de quem o tecido foi coletado (incluindo sangue, urina, saliva, cabelo);

É identificado em um registro. Por exemplo, registro de emprego, registro médico, registro educacional, lista de membros, lista eleitoral ou;

É identificado ou não identificado em bancos de dados ou em dados de pesquisa em seres humanos não publicados. Por exemplo, análise de dados não publicados existentes coletados por outro pesquisador ou coletados para um projeto de pesquisa diferente.

Os autores devem descrever em seus manuscritos a aprovação do Comitê de Ética para Uso de Animal (CEUA) quando o estudo é realizado com animais.

Os Comitês de Ética para Uso de Animal (CEUAs) fornecem caminhos para a participação do público na regulamentação da pesquisa com animais. Os CEUAs são responsáveis por aprovar e monitorar a pesquisa nos Estabelecimentos de Pesquisa em Animais Credenciados, incluindo a inspeção de animais e instalações.

Nenhuma pesquisa com animais pode ser realizada sem a aprovação do CEUA. Os CEUAs devem considerar e avaliar aplicativos para conduzir pesquisas com base nas respostas dos pesquisadores a um conjunto abrangente de perguntas, incluindo sua justificativa para a pesquisa, seu provável impacto nos animais e procedimentos para prevenir ou aliviar a dor e o sofrimento.

Em nome do estabelecimento, os CEUAs têm o poder de interromper a pesquisa inadequada e disciplinar os pesquisadores retirando suas aprovações de pesquisa. Eles podem exigir que sejam fornecidos cuidados adequados, incluindo atendimento de emergência aos animais. Eles também fornecem orientação e apoio aos pesquisadores em questões relevantes para o bem-estar animal, por meios como a preparação de diretrizes e a divulgação de literatura científica relevante. Os CEUAs são responsáveis por aconselhar os estabelecimentos sobre as mudanças nas instalações físicas que devem ser feitas para atender às necessidades dos animais utilizados.

Fonte: <https://www.animaethics.org.au/animal-ethics-committees>,
accessed on November 23rd, 2019

Sua pesquisa é baseada em participantes humanos ou animais?

(Selecione uma opção com uma cruz na caixa apropriada)

SIM	
NÃO	X

Em caso afirmativo, forneça o número de aprovação do Comitê de Ética para Uso de Animal ou a aprovação do Comitê de Ética e o consentimento do paciente pelo desenho do estudo

.....

O manuscrito submetido é (Marque um "X" na opção desejada)

Artigo de pesquisa / Artigo original	X
Artigo de revisão	
Nota curta	
Nota técnica	
Estudos de caso	
Entrevista	
Revisão de livro	
Artigo de forum	
Ensaio Clínico	
Revisão retrospectiva de prontuário/formulário	
Estudos de Coorte	
Coleta prospectiva ou retrospectiva de dados	
Outro (especificar o tipo de manuscrito)	

Outro (especificar o tipo de manuscrito).....

Para os editores, eu gostaria de revelar a(s) seguinte(s) informação(ões) a respeito do projeto: Os autores deste manuscrito informam que este trabalho é referente ao desenvolvimento e validação de método analítico para o doseamento de cinarizina em cápsulas. Informamos que até o presente momento não consta na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição uma monografia

específica para determinar o doseamento de cinarizina (CNZ) em cápsulas. A literatura apresenta poucos métodos analíticos referentes à determinação do teor de CNZ no controle de qualidade físico-químico, e diante disso, o método proposto permite determinar o teor de CNZ em cápsulas magistrais de maneira simples, com fácil execução, segura, de baixo custo e fornece resultados confiáveis.

Esse projeto de pesquisa foi conduzido sob a supervisão do Dr. Wilsione José Carneiro docente do curso de Farmácia do Campus Universitário do Araguaia da Universidade Federal de Mato Grosso.

Esse projeto de pesquisa foi meu: (Marque um "X" na opção desejada)

Projeto de conclusão de curso	
Projeto de iniciação científica	X
Projeto de mestrado	
Projeto de doutorado	
Projeto de pós-doutorado	
Outro (favor especificar)	

Outro (favor especificar)

Wilsione José Carneiro

(Assinatura do autor correspondente em nome de todos os autores)

(Assinatura digitalizada é válida)

7 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGO

Por favor, observe os seguintes itens para a preparação dos manuscritos. Artigos não-conforme estreitamente com as instruções a seguir poderão ser

devolvidos aos autores para uma revisão apropriada ou sofrer um atraso significativo no processo de revisão.

Legibilidade: Os manuscritos devem ser escritos em Português (ou Inglês Americano ou Britânico) claro, conciso e gramaticalmente correto. Os editores não assumem qualquer responsabilidade frente à revisão de artigos que mostrem reduzido nível em termos de clareza, gramaticais e que estejam em desacordo com a norma culta da língua escolhida. Todo artigo deverá estar livre de jargões desnecessários e mostrar-se compreensível para qualquer especialista da área relacionada. O Resumo deverá ser escrito em um estilo explanatório e claro o suficiente permitindo que leitores não-especialistas compreendam claramente o que será abordado no manuscrito.

Formato Geral: o artigo completo deverá ser redigido preferencialmente no formato RTF (*Rich Text Format*) empregando arquivos compatíveis com o MS-Word (MS-Word 2003 ou MS-Word 2007) ou *Br.Office* (.odt). Tamanho da página: A4; margens: 2 cm de cada lado; espaçamento: simples; tipo de fonte: Arial; tamanho: texto = 11, subitens, título, autores, endereços, etc., consultar template, pois apresentam tamanhos variados. Cabeçalhos e rodapés devem permanecer inalterados, pois serão posteriormente atualizados e preenchidos pelos editores do Periódico. Por favor, consulte as normas para publicação para informações precisas de todas as categorias (artigos originais, de revisão, notas técnicas, etc.) no tocante ao número de páginas e demais características pertinentes a cada categoria. Um único arquivo com o manuscrito completo deverá, então, ser submetido para o Periódico Tchê Química através de e-mail. O Periódico não aceita submissão de artigos em nenhum outro formato de texto que não os mencionados acima.

As ordens dos itens presentes no manuscrito deverão estar em conformidade com os itens a seguir: Título, Autor (es), Resumo, Palavras-chave, Texto principal (introdução, revisão da literatura, definições (caso houver), materiais e métodos, resultados e discussão e conclusões), agradecimentos (caso houver), referências, apêndices (caso houver). Essa estrutura do texto principal não é obrigatória, mas o artigo deverá logicamente apresentado. Notas de rodapé devem ser evitadas. O texto principal deve ser escrito usando tamanho da fonte (arial) igual a 11 e parágrafo justificado. Dentro de cada seção principal, as subseções devem ser escritas em negrito, negrito e itálico e itálico,

respectivamente conforme o template.

O manuscrito deve conter o texto completo, explicações, figuras e tabelas de acordo com as seguintes regras (todas as regras aqui descritas podem ser mais facilmente visualizadas no template do Periódico):

A primeira página do material deverá estar em conformidade com as seguintes regras: (top)

Título: o título deverá ser escrito tanto em Português quanto em Inglês (em caso de necessidade, os editores do Periódico poderão fornecer a tradução do título para aqueles que o Português não é a primeira língua.). Deve ser breve e informativo. O título deve refletir os aspectos mais importantes do artigo, preferencialmente em uma forma concisa que não apresente mais de 100 caracteres e espaços. Tamanho da fonte 12, todo em letras maiúsculas, centralizado.

Linha auxiliar: Nomes dos autores (arial, tamanho 12, centralizado, sobrenome em letras maiúsculas separado por vírgula do nome com iniciais maiúsculas – tal qual o nome aparece em citações bibliográficas). No caso de 2 (dois) ou mais autores, redigir o nome de todos na mesma linha separados por ponto-e-vírgula. Indicar o autor correspondente através de um asterisco (*) sobrescrito. Após o nome de cada autor, inserir numeração sobrescrita consecutiva (1, 2, 3, etc.) para autores de diferentes instituições. Os endereços completos (incluindo número de telefone e fax) dos autores devem ser redigidos (arial, tamanho 10, centralizado) e agrupados por instituição. O autor correspondente deve ser aquele encarregado do envio do artigo através de e-mail, que deverá ser escrito (somente um endereço de e-mail) ao lado de um asterisco (*), centralizado (arial, tamanho 10, itálico), após os endereços de todos os autores.

Resumo: o resumo deverá ser escrito tanto em Português quanto em Inglês – Abstract - (em caso de necessidade, os editores do Periódico poderão fornecer a tradução do resumo para aqueles que o Português não é a primeira língua.). Exigido para todos os manuscritos, deverá apresentar o problema (assunto do manuscrito), os principais resultados e as conclusões de maneira resumida. O resumo deve ser autoexplicativo, preferivelmente redigido em um parágrafo e limitado ao máximo de 200 palavras. Não deverá apresentar fórmulas, referências ou abreviações. A palavra RESUMO deve ser escrita em

letra Arial, tamanho 12, todas letras maiúsculas, negrito, alinhado a esquerda. O resumo propriamente dito deverá ser escrito em parágrafo justificado, arial, tamanho 10.

Palavras-chave: as palavras-chave deverão ser escritas em Português quanto em Inglês – Keywords - (em caso de necessidade, os editores do Periódico poderão fornecer a tradução das palavras-chave para aqueles que o Português não é a primeira língua.). Deverão ser escritas, no máximo, 5 (cinco) palavras-chave, não incluindo palavras que apareçam no título do trabalho. As palavras-chave devem ser fornecidas indicando o escopo do artigo. A palavra Palavras-chave deve ser escrita em letra Arial, tamanho 10, inicial maiúscula, negrito, alinhado a esquerda. As palavras-chave propriamente ditas deverão ser escritas com letra, Arial, tamanho 10, itálico.

Os autores deverão incluir listas de abreviações e nomenclatura, quando necessário.

A parte do texto principal do material deverá estar em conformidade com as seguintes regras: (top)

As palavras Introdução, materiais e métodos (ou parte experimental), resultados e discussão conclusões, Agradecimentos e Referências deverão ser escritas, em arial, tamanho 12, alinhadas a esquerda, em letras maiúsculas.

Introdução: A introdução deve apresentar o problema, as razões para a realização do trabalho, as hipóteses ou previsões que estão sendo consideradas e um histórico de maneira clara e compreensível. Não deverá conter equações ou notações matemáticas. Deverá constar uma breve pesquisa da literatura que seja relevante ao trabalho de modo que um leitor não-especialista possa compreender o significado dos resultados apresentados.

Materiais e métodos: Deverão ser fornecidos detalhes suficientes que permitam a repetição do trabalho experimental. A descrição técnica dos métodos deverá ser dada quando se tratar de metodologia nova.

Resultados e Discussão: Os resultados deverão ser apresentados de maneira concisa juntamente com uma breve discussão. Se possível, comparar os resultados no contexto de outros trabalhos já realizados e previsões teóricas.

Conclusões: Deverá apresentar, resumidamente, os dados discutidos em Resultados e Discussão mostrando a relevância do trabalho e quão diferente ou inovador a pesquisa é frente a outros trabalhos já publicados. Ainda, deverão ser

destacados os benefícios e melhorias que podem ser observados para o desenvolvimento de novos padrões científicos que possam mudar algo na área relacionada.

Agradecimentos (caso houver): Deverão aparecer antes das Referências e poderão incluir informações referentes a apoios financeiros de empresas e/ou órgãos de fomento à pesquisa.

Referências: As referências deverão ser citadas no estilo Harvard (Autor, ano). Alternativamente, o sobrenome do autor poderá ser usado seguido do ano da publicação entre parênteses. Cite apenas fontes de pesquisa essenciais, evitando, dessa forma, a citação de materiais não-publicados. Referências de artigos “*in press*” devem significar que o artigo foi aceito para publicação. No final do artigo deverá constar uma lista das referências em ordem alfabética pelo último nome do primeiro autor. Por favor, listar apenas as referências citadas no texto. A lista deverá apresentar números consecutivos (automaticamente selecionados). Vide *template*, em caso de dúvida.

Referências (top)

O Periódico adota o formato APA para descrição das referências.

O Periódico recomenda visitar as páginas abaixo para maiores informações.

<<https://www.mendeley.com/guides/apa-citation-guide>>

<<https://libguides.murdoch.edu.au/APA6/all>>

<<https://aut.ac.nz.libguides.com/APA6th/referencelist>>

Os autores devem procurar seguir, sempre que possível, as normas recomendadas pela IUPAC, inclusive o Sistema Internacional de Unidades. Sobre a nomenclatura de compostos, (orgânicos e inorgânicos) já há traduções para a língua portuguesa publicadas em diferentes meios. Quanto aos Símbolos e Terminologias, onde não há tradução, espera-se que adaptação seja feita pelos autores, criando então, paulatinamente, um conjunto de normas em português.

Figuras: O número de figuras (incluindo gráficos, diagramas, etc.) não deverá ser superior a 10 e deverão ser submetidas nos formatos JPG ou PNG. Todas as fotografias, gráficos e diagramas deverão ser numerados

consecutivamente (por exemplo, Figura 1) na ordem em que são mencionadas no texto. O título (palavra Figura) deverá aparecer abaixo da figura (arial, tamanho 11, negrito e itálico e arial, tamanho 11, itálico para o texto explicativo da figura, a legenda) e deverá ser suficientemente detalhada permitindo, dessa forma, total compreensão sem o auxílio do texto. As figuras devem apresentar boa qualidade e estarem, preferencialmente, em preto e branco (figuras coloridas estarão presentes na versão online do Periódico para download gratuito, mas as cópias que serão remetidas para algumas bibliotecas serão impressas em preto e branco). Figuras escaneadas devem apresentar uma resolução de 800 dpi/bitmap. Diagramas contendo estruturas químicas deverão ser de alta qualidade gráfica e sempre do mesmo tamanho, permitindo assim que sejam reduzidos de maneira uniforme. Todas as figuras deverão ter uma largura máxima de uma coluna do Periódico (8,5 cm) para serem inseridas no corpo do texto fazendo com que se apliquem aos padrões do Periódico. Se as figuras excederem 8,5 cm, serão inseridas no final do artigo. Em determinadas situações, poder-se-á solicitar aos autores que submetam cada figura também como um arquivo de imagem em um dos seguintes formatos: JPG ou PNG. Para figuras, gráficos, diagramas, tabelas, etc., idênticas a um material já publicado na literatura, os autores ficam encarregados da obtenção de permissão para publicação frente a empresas ou sociedades científicas que detenham os direitos autorais e do envio para os editores do Periódico Tché Química juntamente com a versão final do manuscrito.

Tabelas: As tabelas deverão ser auto-explicativas. Devem ser mencionadas no texto, numeradas consecutivamente (por exemplo, Tabela 1) e acompanhadas pelo título (que deverá estar acima da tabela, Arial, tamanho 11, negrito e itálico e Arial, tamanho 11, itálico para a legenda da tabela). Todas as tabelas deverão estar inseridas no texto. Não reduzir tabelas grandes que não possam caber dentro das margens da página.

Expressões matemáticas: Evitar equações muito grandes que venham a necessitar de diversas linhas. Para a edição das equações, recomenda-se o uso do Editor de Equações do MS-Word. Os índices sobrescritos e subscritos deverão estar claros. Insira somente aquelas expressões matemáticas que tem que ser numeradas para referências futura ou que precisam ser enfatizadas. Numere as equações de maneira consecutiva no decorrer do texto. Os números

deverão ser inseridos entre parênteses e alinhados a direita da equação (por exemplo, Eq. 1).

Material suplementar: Qualquer material suplementar (figuras extras, tabelas, diagramas, etc.) deverão ser inseridas ao final do manuscrito e nitidamente indicadas como tal. Um arquivo no formato PDF incluindo o material suplementar deverá ser submetido aos editores do PTQ.

Os editores-chefe do Periódico Tchê Química, a qualquer momento do processo de edição, podem requisitar aos autores uma fragmentação do manuscrito, apresentando-o como material suplementar.

8 DADOS DO PERIÓDICO ESCOLHIDO

Revista Científica Multidisciplinar Internacional ISSN 1806-0374 (impresso), ISSN 2179-0302 (online). Qualis B5 conforme consulta efetuada através da plataforma sucupira.

PERIÓDICO TCHÊ QUÍMICA • www.journal.tchequimica.com • ISSN 1806-0374 (impresso) • ISSN 2179-0302 (online) © 2020. Porto Alegre, RS. Brasil.

9 REFERÊNCIAS

- 1- ALLEN JR, L. V., PhD. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. APhA - **American Pharmacists Association** 5ed. Washington, D.C, 2017. ISBN-13: 978-1582122632.
- 2- ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Adequação da RDC 47, Stugeron®, **Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda**, 2016.
- 3- BRASIL, Anvisa. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução nº 166, **Diário Oficial da União**, 24 de julho de 2017.
- 4- BORBA A.A.P., Pereira N.R.R.K.M., Stulzer K.H. Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria uv para quantificação de carvedilol, **Quim. Nova**, Vol. 36, 2013, No. 4, 582-586.
- 5- CASSIANO, M. N., Barreira C. J., Martins R.R. L., Oliveira V. R., Cass B. Q. Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas moléculas em matrizes biológicas, **Quim. Nova**, 2009, Vol. 32, No. 4, 1021-1030.
- 6- CEZARINO P. Y. A., Tese de Mestrado, Cinarizina no tratamento dos sintomas climatéricos, Digital Library, **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, USP. São Paulo, SP. Out. 2010 USP/FM/DBD-344/10
- 7- CORRÊA, C.A., Simões R. M., Vasconcelos L. H., Development and validation of spectrophotometric methodology to determine 5-aminosalicylic acid in drugs assisted with experimental design, **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, 2019, v. 5, n. 8, p. 11559-11578.
- 8- CHIARADIA C. M., Collins H. C., Jardim F. S. C. I. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos, **Quim. Nova**, 2008, Vol. 31, No. 3, 623-636.
- 9- FERREIRA, D. D. Reposicionamento de fármacos e estudo de novas combinações terapêuticas no tratamento etiológico da doença de Chagas, **B.V.S.**, Biblioteca Virtual de Saúde, São Paulo; s.n; 2014. 101 p. ilus, tab, graf.

- 10- FILHO, H. B., KRUG, F.J., GUIDETTI, E.A., ROCHA, P. Z.F., **Espectrofotometria no ultravioleta e visível**. Centro de Energia Nuclear na Agricultura Universidade de São Paulo, biblioteca virtual da USP, São Paulo 2010.
- 11- FILHO F. B. D., Junior S. A. J. Desvendando os mistérios do coeficiente de correlação de Pearson (r), **Revista Política Hoje**, 2009, vol. 18, n. 1. Pag. 115.
- 12- GAZZOLA, J. M.; GANANÇA, F. F.; ARATANII; M. C., PERRACINI, M. R.; GANANÇA, M. M., Caracterização clínica de idosos com disfunção vestibular crônica. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, 2006, vol.72, no.4, p.515-522. ISSN 0034-7299.
- 13- GEHRING P.A.F., Santos O. M. M., Pereira G. R., Araújo M. B. Estabelecimento de condições para ensaio de dissolução de cápsulas de cinarizina empregando planejamento fatorial, **Quim. Nova**, 2011, Vol. 34, No. 3, ISSN 455-461.
- 14- GANANÇA M. M., Caovilla H.H., Ganança F.F., Paulino C. A., Branco F., Doná F., Gazzola J. M., Ganaça C. F. Como Diagnosticar e Tratar Vertigem. RBM- **Revista Brasileira de Medicina**. Vol. 65 N. 12, pag. 6 a 14, São Paulo, SP. Out. 2008- Indexado na Lilacs sob nº: S0034-72642008001300001.
- 15- KANASHIRO, A. M., PEREIRA, C. B., MELO, A.C.P., SCAFF, Diagnóstico e tratamento das principais síndromes vestibulares, São Paulo,SP, **Arq Neuropsiquiatr**, 2005, vol. 63, n.1, pp.140-144., ISSN 1678-4227.
- 16- LAPORTA L. V., Brum T. F., Júnior F. R. P., Santos M. R., Gonçalves C. A. Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas, **RCFB - Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. Santa Catarina**, RS. Out. de 2013, vol. 34, pag. 235-244, ISSN 1808-4532.
- 17- NASCIMENTO, C. E., FLORIANO, T. S., OLIVEIRA, C. G. Doseamento de ibuprofeno em comprimido por titulação, **Revista Encontros Universitários da UFC**, 2016 v. 1 n. 1., pag. 2727.

- 18- NASCIMENTO L. N. G., Rosa L. D., Aversi-Ferreira A. T., Validation of a spectrophotometric method to determine ciprofibrate content in tablets, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2011, vol. 47, n. 1.
- 19- NOGUEIRA, R., Wollinger W., Silva E. T., Oliveira M. L., Rego P. C. E., Moreira F. G., Barin S. J., Laporta V.L., Mesko F. M., Bittencourt F. C., Rodrigues M. J., Cunha S. V. Validation of a liquid chromatographic method for determination of related substances in a candidate certified reference material of captopril, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2011, vol. 47, n. 2., pag. 351-362.
- 20- POLONINI C.H., Santos C. F., Vaz P. U., Brandão F. A. M., Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação do teor de sinvastatina em cápsulas magistrais, **Quim. Nova**, 2011, vol. 34, No. 3, 516-519.
- 21- SILVA S. E., Almeida M., Fregonezi-Nery M.M., Rabito F. M., Junior A. R. V., Madeira B. T., Nixdorf L. S. Método Analítico para doseamento de Fumarato de Tenofovir Desoproxila por cromatografia líquida. **Ver. Bras. Farm.**, 2016, 97 – Suplemento – 104 – 118.
- 22- SILVA E SANTOS, C., F. A. Revisão da qualidade na farmácia magistral. Rio de Janeiro, RJ , **Nota Técnica Anfarmag**. Set. 2006.
- 23- SCHERER. S., Lisboa. H.R.K., Paqualotti, A. Tontura em idosos: diagnóstico otoneurológico e interferência na qualidade de vida. Passo Fundo, RS. **Rev Soc Bras Fonoaudiol**. Set. 2012., vol. 17, pag. 142.