UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E ASSUNTOS ESTUDANTIS
CURSO DE FARMÁCIA

Beatriz Ferreira da Silva
Giovanna Oliveira Favero

LEVOTIROXINA EM CÁPSULAS PROVENIENTES DE FARMÁCIAS: AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E GESTÃO DE QUALIDADE

LEVOTHYROXINE IN CAPSULES FROM COMPOUNDING PHARMACIES: PHYSICOCHEMICAL EVALUATION AND QUALITY MANAGEMENT

Sorocaba/SP
2022

Beatriz Ferreira da Silva
Giovanna Oliveira Favero

LEVOTIROXINA EM CÁPSULAS PROVENIENTES DE FARMÁCIAS: AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E GESTÃO DE QUALIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do Diploma de Graduação em Farmácia, da Universidade de Sorocaba.

Orientadora: Profa. Dra. Valquíria Miwa Hanai Yoshida

Sorocaba/SP
2022

Beatriz Ferreira da Silva
Giovanna Oliveira Favero

LEVOTIROXINA EM CÁPSULAS PROVENIENTES DE FARMÁCIAS: AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E GESTÃO DE QUALIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do Diploma de Graduação em Farmácia, da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Valquíria Miwa Hanai Yoshida
Universidade de Sorocaba

Prof. Dr. Sandro Rostelato Ferreira
Universidade de Sorocaba

Prof. Me. Isaltino Pereira de Andrade Junior
Universidade de Sorocaba

Dedicamos este trabalho a nossa orientadora,
sem ela, não teríamos conseguido concluir esta
difícil tarefa com tanta sabedoria.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a nossa orientadora Valquíria Miwa Hanai Yoshida, por ter desempenhado tal função com enorme dedicação e amizade.
Aos nossos familiares, que batalharam para nos proporcionar a oportunidade de realizar nosso curso com sabedoria e dedicação.
Aos nossos amigos, com quem compartilhamos a nossa formação ao longo desses anos de curso, que nos incentivaram e impactaram na nossa formação acadêmica oferecendo sempre apoio, força, amor e assistência.
Agradecemos aos professores que nos acompanharam e se dedicam à arte de ensinar e compartilhar o conhecimento, proporcionando uma formação repleta de aprendizados
A todos que direta ou indiretamente fizeram parte de minha formação.

“... Há um começo, mas não há fim para o conhecimento.”
Bellur Krishnamachar Sundararaja Iyengar
(1918-2014)

RESUMO

As ações do setor de controle de qualidade (CQ) da farmácia magistral ou oficinal visam verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado com as especificações estabelecidas e regulamentadas legalmente. No entanto, as farmácias têm uma limitação tecnológica para todo o exercício do CQ. Assim, os esforços organizados e documentados para garantir os recursos do produto vêm da implementação da garantia de qualidade (QA). O QC de levotiroxina sódica foi identificado neste trabalho, e cápsulas de 75µg de levotiroxina sódica (produtos de três farmácias codificados como F1, F2 e F3) foram analisadas quanto à massa média e desintegração. Um técnico devidamente treinado pode realizar esses testes farmacopeicos na farmácia. Como resultado, foi possível identificar qualitativamente a matéria-prima levotiroxina sódica. Dadas as médias de massa e os testes de desintegração, os produtos F1 e F3 poderiam ser aprovados se a farmácia tivesse QA. Porém, por outro lado, F2 seria reprovado pelo tamanho da cápsula utilizada em seu preparo, não atendendo as recomendações da legislação vigente. Além disso, diante da impossibilidade de testar as cápsulas com levotiroxina sódica lote a lote, a qualidade e segurança desse medicamento devem ser pautadas pela adoção fiel e prudente dos preceitos da QA, conforme discutido neste trabalho. Por fim, estudando a legislação vigente e as recomendações de uma entidade nacional da categoria, foram feitas algumas recomendações para farmácias e farmacêuticos atuantes na área.

Palavras-chave: controle de qualidade; farmácias; garantia de qualidade; levotiroxina sódica.

ABSTRACT

The actions of the quality control (QC) sector of the masterful or officinal pharmacy aim to verify the compliance of raw materials, packaging materials, and the finished product with the specifications established and legally regulated. However, pharmacies have a technological limitation for the whole exercise of QC. Thus, organized and documented efforts to ensure product features come from implementing quality assurance (QA). The levothyroxine sodium QC was identified in this work, and 75µg levothyroxine sodium capsules (products from three pharmacies coded as F1, F2, and F3) were analyzed for mean mass and disintegration. A properly trained technician can perform these pharmacopoeial tests at the pharmacy. As a result, it was possible to identify the levothyroxine sodium raw material qualitatively. Given the mass averages and disintegration tests, the F1 and F3 products could be approved if the pharmacy had QA. However, on the other hand, F2 would be disapproved of by the size of the capsule used in its preparation, not meeting the recommendations of the current legislation. In addition, given the impossibility of testing the capsules with levothyroxine sodium batch by batch, the quality and safety of this drug must be guided by the faithful and prudent adoption of the precepts of QA, as discussed in this work. Finally, studying the current legislation and the recommendations of a national entity of the category, some recommendations were made for pharmacies and pharmacists working in the area.

Keywords: compounding pharmacies; quality assurance; quality control; levothyroxine sodium.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estruturas químicas da tiroxina (T4) e da triiodotironina (T3) 13

Tabela 1. Grupos de atividades desenvolvidas pela farmácia 14
Tabela 2. Resultados dos ensaios de identificação do fármaco levotiroxina (n=3) 21
Tabela 3. Resultados do estudo da massa média 21
Tabela 4. Determinação de massa da levotiroxina 75 µg em cápsula Farmácia 1 30
Tabela 5. Determinação de massa da levotiroxina 75 µg em cápsula Farmácia 2 31
Tabela 6. Determinação de massa da levotiroxina 75 µg em cápsula da Farmácia 3 32

Gráfico 1. Cartas gráficas da distribuição de massa das amostras (n=20) dos produtos (cápsulas de LT4S 75 µg) denominados Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3. 22

Quadro 1. Resultado após 30 min do início do teste de desintegração 23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

SIGLA	Significado
BPM	Boas Práticas de Manipulação
BPMF	Boas Práticas de Manipulação em Farmácias
CQ	Controle de qualidade
GQ	Garantia da qualidade
SGQ	Sistema da garantia da qualidade
T3	Triiodotironina
T4	Sinônimos: levothyroxinum natricum, levotiroxina sódica, tiroxina sódica, tetraiodotironina sódica, L-tiroxina sódica
TSH	Hormônio tireoestimulante

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11
2 REVISÃO DE LITERATURA 12
2.1 Hipotireoidismo 12
2.2 Levotiroxina 12
2.3 Cápsulas magistrais 14
2.4 Levotiroxina em cápsulas magistrais 14
2.5 Garantia da qualidade em farmácia 15
3 OBJETIVO 17
4 MATERIAL E MÉTODO 18
4.1 Identificação da levotiroxina 18
4.2 Determinação de massa das cápsulas duras com levotiroxina 75 µg 19
4.3 Teste de desintegração para cápsulas gelatinosas duras 19
5 RESULTADO 21
5.1 Identificação 21
5.2 Determinação de massa das cápsulas duras com levotiroxina 75 µg 21
5.3 Teste de desintegração para cápsulas gelatinosas duras 23
6 DISCUSSÃO 24
7 CONCLUSÃO 27
REFERÊNCIAS 28
APÊNDICE A – RESULTADOS DA DETERMINAÇÃO DE MASSA DA LEVOTIROXINA MAIS EXCIPIENTES NAS CÁPSULAS ESTUDADAS DAS FARMÁCIAS 1, 2 E 3 30
APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO À REVISTA HEALTH AND BIOSCIENCES 33
APÊNDICE C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE RESUMO AO 25º ENCONTRO DE PESQUISADORES DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – EPIC 34

1 INTRODUÇÃO

O tratamento farmacológico do hipotireoidismo tem como objetivo principalmente, a melhora dos sintomas e normalização da secreção sérica do hormônio tireoestimulante (TSH), e como protocolo a reposição é feita com levotiroxina sintética (T4). A administração do hormônio sintético deve ser por via oral, usualmente através de comprimidos ou cápsulas, além de formas alternativas menos utilizada como, por exemplo, a solução oral.

Em paralelo às normas estipuladas pela RDC Nº 67/2007, que se refere as Boas Práticas de Manipulação, fica a critério da farmácia a escolha de excipientes e tipo de cápsulas que serão utilizadas na produção dos medicamentos, que devem ser compatíveis com o fármaco, devido a possibilidade de alteração em sua liberação e absorção, podendo alterar sua taxa de dissolução.

O controle de qualidade pode seguir o preconizado na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019). Porém, o doseamento exige equipamento mais sofisticado, tal como, a cromatografia líquida, inviabilizando esta análise nas farmácias.

O presente trabalho teve como objetivo identificar a matéria-prima ativa tiroxina e avaliar a qualidade de cápsulas com tiroxina, provenientes de três farmácias, como poderia ser executado nas farmácias, bem como discutir sobre a gestão da qualidade em farmácias como estrutura para garantir a qualidade e segurança dos produtos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma doença que acomete a glândula tireoide e causa a queda dos hormônios tireoidianos, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Trata-se de uma doença mais comum no gênero feminino, podendo acometer indivíduos em qualquer idade. A forma mais prevalente da doença é a forma primária, denominada hipotireoidismo primário e, em adultos, a principal causa é uma situação autoimune denominada tireoidite de Hashimoto (BRENTA et al., 2013, p. 268; DIAS et al., 2022, p. 20300).

O diagnóstico do hipotireoidismo é realizado através do exame clínico para detectar os sinais e sintomas mais frequentes, como o bradicardia, pele grossa e seca, fraqueza, letargia, fala lenta, edema de pálpebras, sensação de frio, diminuição da sudorese, pele fria, cabelo seco e sem brilho, aumento da área cardíaca (ao raio-X), palidez de pele, perturbações da memória, constipação, ganho de peso, perda de cabelo, dispneia, edema periférico, rouquidão, anorexia, nervosismo, menorragia, surdez, palpitações, dor precordial, e baixa acuidade visual, entre outros, e do exame laboratorial, através da análise da concentração do TSH. Adicionalmente, a dosagem de T4 sérico livre deve ser realizada, caso a dosagem sérica indique alta concentração de TSH (BRENTA et al., 2013, p. 271–272; DIAS et al., 2022, p. 20300).

O tratamento é farmacológico, e tem como objetivo, principalmente, melhora dos sintomas e normalização da secreção sérica do TSH, feito com a reposição de levotiroxina sintética (T4) (DIAS et al., 2022, p. 20303).

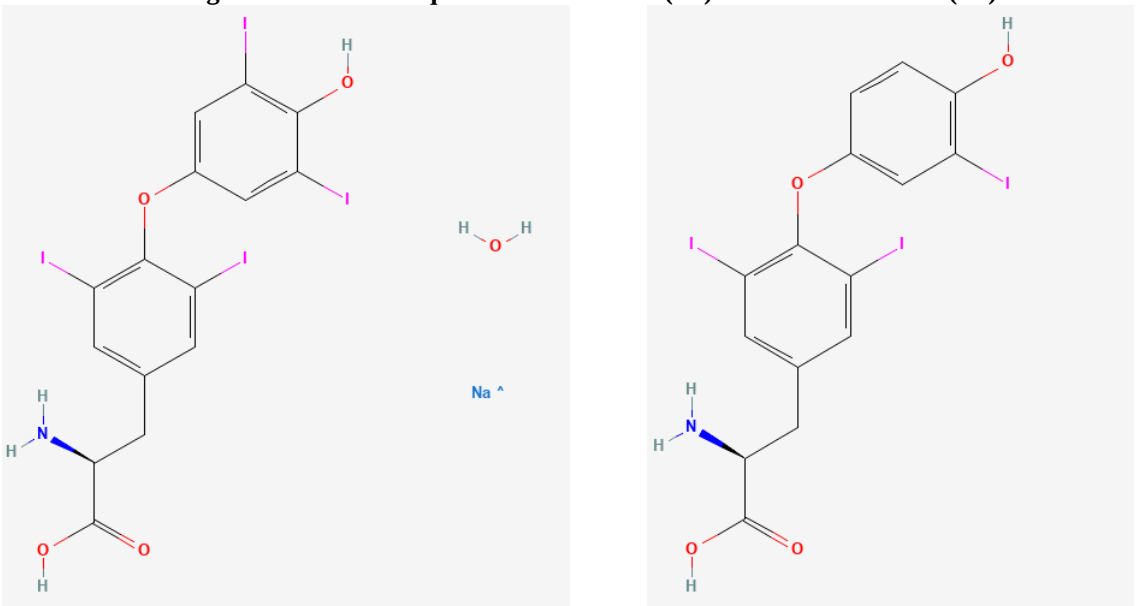
2.2 Levotiroxina

A forma cristalina da levotiroxina foi isolada por Kendall (1915), sua estrutura química foi elucidada por Harington (1926) e foi sintetizada quimicamente por Harington e Barger (1927). A Levotiroxina sódica é um levo-isômero sintético do hormônio tiroxina endógena (T4) amplamente utilizada na terapia de reposição tireoidiana hormonal. Este composto sintético é idêntico ao produzido pela glândula tireoide, deste modo não existem entre eles diferenças bioquímicas nem funcionais (CAVALCANTI, 2005, p. 32; FDA, 2000).

A levotiroxina, tetraiodotironina ou tiroxina é um aminoácido contendo iodo pertencente a uma glicoproteína (tiroglobulina) (IANIRO et al., 2014, p. 451), sendo a forma sintética do hormônio tiroxina produzida pela glândula tireoide, sua fórmula molecular se difere

do hormônio triiodotironina devido a presença de um átomo de iodo (CAVALCANTI, 2005, p. 24; HARINGTON; BARGER, 1927) como pode ser observado na Figura 1.

Figura 1. Estruturas químicas da tiroxina (T4) e da triiodotironina (T3)



T4
Fonte: (PUBCHEM, 2004a)

T3
Fonte: (PUBCHEM, 2004b)

A levotiroxina tem como propriedade um ponto de fusão de 235,5 ºC e solubilidade de 0,105 mg mL^{-1} (WISHART et al., 2018). Para a identificação deste fármaco, Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019, p. 96) preconiza a determinação da (1) faixa ou temperatura de fusão (o procedimento descrito no volume I, item 5.2.2, método I e aparato II) e de (2) solubilidade.

A Farmacopeia Americana USP 30 NR-25 (USP, 2007, p. 2468) propõe dois testes diferentes para identificação de levotiroxina: (1) Acender cerca de 50 mg em uma alça de platina sobre uma chama. A levotiroxina se decompõe e libera vapores de iodo. (2) Para cerca de 0,5 mg, adicionar 7,5 mL de solução ácida de cloreto de sódio (preparada misturando 300 mL de água, 250 mL de álcool e 100 mL de solução de nitrito de sódio 1 N (1 em 100). Deixar repousar em no escuro por 20 min e adicionar 1,25 mL de hidróxido de amônio. Na presença de levotiroxina, uma coloração rosada é produzida.

Na Farmacopeia Portuguesa VII (PORTUGAL, 2002, p. 379–380), no item identificação da levotiroxina são recomendados os ensaios de: (1) Poder rotatório específico determinado com a solução S (0,5 g da amostra dissolvidos em 23 mL de uma mistura de 1 volume de ácido clorídrico 1 M e 4 volumes de álcool R, aquecida lentamente à ebulição e arrefecida para completar até 25 mL com a mesma mistura de solventes), e calculado em relação

à substância anidra, o poder rotatório específico está compreendido entre +16,0 e +20,0. (2) espectro de infravermelho da amostra e comparado com o espectro obtido com a levotiroxina sódica Substâncias Química de Referência. (3) Cromatografia em camada delgada utilizando uma placa de gel de sílica G.

Quando se trata de teor de tiroxina, na Farmacopeia Britânica (BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION, 2022, p. II–117), na Farmacopeia Americana USP 30 NF-25 (USP, 2007, p. 2468) e na Farmacopeia Portuguesa VII (PORTUGAL, 2002, p. 380) a análise recomendada é por cromatografia líquida.

2.3 Cápsulas magistrais

Dentre as diferentes formas farmacêuticas manipuladas em farmácias, as cápsulas gelatinosas duras para uso oral são as mais utilizadas. Entretanto, o ensaio farmacopeico para determinação do peso de cápsulas manipuladas é, na maioria das vezes, inviável de ser executado por sua natureza destrutiva. Dessa forma, sugere-se método para determinação de peso médio em cápsulas duras, empregando ensaio não destrutivo. (BRASIL, 2012, p. 26).

Pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio do conteúdo, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. (BRASIL, 2019, p. 61).

2.4 Levotiroxina em cápsulas magistrais

De acordo com a resolução RDC Nº 67/2007 (BRASIL, 2007), que se refere as Boas Práticas de Manipulação (BPM), os medicamentos produzidos são divididos em cinco grupos, que deverão seguir disposições compatíveis com a necessidade do grupo (Tabela 1).

Tabela 1. Grupos de atividades desenvolvidas pela farmácia

Grupo	Atividades/natureza dos insumos manipulados	Disposições a serem atendidas
I	Manipulação de medicamentos a partir de insumos/matérias-primas, inclusive de origem vegetal.	Regulamento Técnico e Anexo I
II	Manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico	Regulamento Técnico e Anexos I e II
III	Manipulação de antibióticos, hormônios, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial.	Regulamento Técnico e Anexos I e III
IV	Manipulação de produtos estéreis	Regulamento Técnico e Anexos I e IV
V	Manipulação de medicamentos homeopáticos	Regulamento Técnico e Anexos I (quando aplicável) e V
VI	Manipulação de doses unitárias e unitarização de dose de medicamentos em serviços de saúde	Regulamento Técnico, Anexos I (no que couber), Anexo IV (quando couber) e Anexo VI

Fonte: RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe Sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais Para Uso Humano Em Farmácias, 2007

A levotiroxina, sendo um hormônio, pertence ao grupo III (destacado na Tabela 1), que engloba também os antibióticos, citostáticos e substâncias de controle especial. Com isso, as BPM exigem os seguintes requisitos: Sala de manipulação dedicada exclusivamente para fórmulas contendo hormônios, onde irá ocorrer o processo de pesagem e manipulação delas, sendo necessário a presença de antecâmara, com sistema de ar independente e de eficiência comprovada, possuindo pressão negativa referente as áreas adjacentes. Todos os utensílios e equipamentos que entrarão em contato com os hormônios devem ser devidamente identificados, além disso, as farmácias devem adotar de procedimentos operacionais padrão específicos para minimizar o risco de contaminação cruzada, contendo instruções rigorosas de limpeza antes e após cada pesagem. (BRASIL, 2007)

Em paralelo às normas estipuladas pela RDC Nº 67/2007 (BRASIL, 2007), fica a critério da farmácia a escolha de excipientes e tipo de cápsulas que serão utilizadas na produção dos medicamentos, que devem ser compatíveis com o fármaco, devido a possibilidade de alteração em sua liberação e absorção, podendo alterar sua taxa de dissolução (PANIAGO; BORIN, 2012)

2.5 Garantia da qualidade em farmácia

O Regulamento Técnico que instituiu as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF) (BRASIL, 2007) teve como objetivo fixar:

> [...] os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficinais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, aquisição e controle da qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional.

Na RDC 67/07 (BRASIL, 2007), a garantia da qualidade (GQ) é definida como o esforço organizado e documentado dentro de uma empresa no sentido de assegurar as características do produto, de modo que cada unidade do mesmo esteja de acordo com suas especificações.

A GQ visa assegurar que os produtos e serviços estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos. Para assegurar a qualidade das fórmulas manipuladas, a farmácia deve possuir um Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ) que incorpore as BPMF, totalmente documentado e monitorado. O SGQ para a manipulação de fórmulas deve assegurar que (BRASIL, 2007):

> a) as operações de manipulação sejam claramente especificadas por escrito e que as exigências de BPMF sejam cumpridas; b) a aceitação de demanda de manipulações seja compatível com a capacidade instalada da farmácia; c) os controles necessários para avaliar as matérias-primas sejam realizados de acordo com procedimentos escritos e devidamente registrados; d) os equipamentos sejam calibrados, com documentação comprobatória; e) sejam elaborados procedimentos escritos relativos a todas as operações de manipulação, controle de qualidade e demais operações relacionadas ao cumprimento das BPMF; f) a preparação seja corretamente manipulada, segundo procedimentos apropriados; g) a preparação seja manipulada e conservada de forma que a qualidade da mesma seja mantida; h) todos os procedimentos escritos sejam cumpridos; i) sejam realizadas auditorias internas de modo a assegurar um processo de melhoria contínua; j) exista um programa de treinamento inicial e contínuo; k) exista a proibição de uso de cosméticos, joias e acessórios para o pessoal nas salas de pesagem e manipulação; l) a padronização dos excipientes das formulações seja embasada em critérios técnico-científicos; m) exista um sistema controlado, informatizado ou não, para arquivamento dos documentos exigidos para substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial; n) sejam estabelecidos prazos de validade, assim como as instruções de uso e de armazenamento das fórmulas manipuladas.

O SGQ também trata da determinação do prazo de validade, que deve ser baseada na avaliação físico-química dos fármacos e considerações sobre a sua estabilidade. Preferencialmente, o prazo de validade deve ser vinculado ao período do tratamento (BRASIL, 2007).

A documentação elencada na RDC 67/07 (BRASIL, 2007) constitui parte essencial do SGQ. O SGQ trata ainda da autoinspeção e da reclamação referente a desvio de qualidade dos produtos manipulados.

3 OBJETIVO

Objetivo geral

Avaliar físico-quimicamente a qualidade de cápsulas com levotiroxina proveniente de farmácias, ponderar sobre a possibilidade de execução desses métodos em farmácias e discutir sobre a garantia da qualidade deste tipo de produto.

Objetivos específicos

Definir os possíveis ensaios para controle de qualidade em farmácia na produção de levotiroxina na forma farmacêutica cápsula.

Avaliar as cápsulas de três farmácias diferentes.

Pesquisar sobre sistema de garantia da qualidade na produção de cápsulas de levotiroxina.

4 MATERIAL E MÉTODO

Neste trabalho, no controle de qualidade da levotiroxina foi feita sua identificação e da forma farmacêutica cápsulas magistrais com levotiroxina 75 µg foram analisadas o peso (massa) médio e a desintegração (BRASIL, 2019). A Farmacopeia Brasileira preconiza como métodos gerais, aplicados à forma farmacêutica cápsulas duras, determinação de massa (BRASIL, 2019, p. 60), teste de desintegração (BRASIL, 2019, p. 66), teste de dissolução (BRASIL, 2019, p. 72) e uniformidade de doses unitárias (BRASIL, 2019, p. 80). Na RDC Nº 67/2007 (BRASIL, 2007) foi preconizado que como controle de qualidade das preparações magistrais e oficinais sólidas deve ser realizado, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso (massa) médio.

4.1 Identificação da levotiroxina

O procedimento descrito no volume I, item 5.2.2, método I e aparato II da Farmacopeia Brasileira para a determinação da faixa ou temperatura de fusão (BRASIL, 2019, p. 96) foi utilizado neste trabalho.

Reduziu-se a amostra de levotiroxina sódica (Fagron, l. S220103, v. 23/01/2025) a pó fino e secou-se em um dessecador a vácuo sobre um agente dessecante apropriado (sílica) durante 24 h. Carregou-se o tubo capilar seco com quantidade suficiente do pó até formar uma coluna de 3 mm a 4 mm de altura, logo após ter comprimido por meio de golpes moderados sobre uma superfície sólida. Aqueceu-se o bloco rapidamente, no determinador de ponto de fusão (Fisatom, 430, Brasil), até uma temperatura de 10 ºC abaixo do ponto de fusão esperado. Continuou-se o aquecimento de tal maneira que a temperatura se elevasse a uma velocidade de 1 °C a 2 ºC por min. Introduziu-se o capilar no bloco e registrou-se a temperatura no início e no final da fusão. Realizou-se a determinação em triplicata. Para isso, deixou-se resfriar o bloco até 10 ºC abaixo do ponto de fusão ou até uma temperatura inferior, e repetiu-se o procedimento empregando novas porções da amostra.

As indicações sobre a solubilidade a qual se faz referência são realizadas à temperatura de 25 ± 5 ºC (BRASIL, 2019, p. 58). A solubilidade em equilíbrio de levotiroxina é um tipo de equilíbrio dinâmico que ocorre quando a levotiroxina no estado sólido está em equilíbrio com a sua solução. Pode ser obtida pela determinação da concentração da levotiroxina em uma solução saturada, após determinado tempo e sob agitação (BRASIL, 2019, p. 826).

A partir dos dados de solubilidade da tiroxina disponíveis na literatura (0,105 mg mL^{-1} (WISHART et al., 2018)), foi pesado (Ohaus, PR224BR, Brasil) com um excesso de 10 % em massa (11,55 mg 100 mL^{-1}) e transferido para cálice contendo volume adequado de solvente. Investigou-se a presença de sólido não dissolvido (n=3) (BRASIL, 2019, p. 827).

4.2 Determinação de massa das cápsulas duras com levotiroxina 75 µg

Pesar, individualmente, 20 unidades, remover o conteúdo de cada uma, limpar adequadamente e pesar novamente. Determinar a massa do conteúdo de cada cápsula pela diferença de massa entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, determinar a massa média do conteúdo. Pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados de ± 10 %, em relação a massa média do conteúdo (desde que o conteúdo seja < 300 mg), porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. (BRASIL, 2019, p. 60)

4.3 Teste de desintegração para cápsulas gelatinosas duras

O teste de desintegração para cápsulas duras foi feito de acordo com as orientações constantes na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019, p. 66–69).

Utilizou-se seis cápsulas gelatinosas duras com levotiroxina 75 µg no teste. Colocou-se uma cápsula em cada um dos seis tubos da cesta e acionar o aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 ºC como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo especificado (observar as cápsulas após 30 min), cessar o movimento da cesta e observar o material em cada um dos tubos. Todos as cápsulas gelatinosas duras devem estar completamente desintegradas ao final do teste.

O equipamento (Nova Ética, 301/AC, Brasil) consiste em sistema de tubos, de recipiente apropriado para o líquido de imersão (um béquer com capacidade de 0,6 L), de termostato para manter o líquido a 37 ± 1 ºC e de mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão, com frequência constante e percurso específico.

O volume do líquido de imersão deverá ser suficiente para que, ao atingir o ponto mais alto do percurso, a parte inferior da cesta fique, no mínimo, a 25 mm abaixo da superfície do líquido, e que no ponto mais baixo fique, no mínimo, a 25 mm do fundo do béquer.

Os movimentos ascendente e descendente deverão ter a mesma velocidade e a mudança do sentido do movimento deve ser suave. A cesta consiste em seis tubos de vidro ou acrílico transparente, abertos em ambos os lados.

Para o teste de desintegração de cápsulas, uma tela de arame de aço inoxidável, semelhante àquela adaptada ao disco inferior da cesta, ou outro dispositivo adequado pode ser adaptado à face externa do disco superior para evitar que as cápsulas escapem dos tubos durante o teste.

5 RESULTADO

5.1 Identificação

A temperatura ou ponto de fusão (PF) de uma substância é definida como a temperatura na qual uma substância se encontra completamente fundida. O PF é uma propriedade intrínseca das substâncias (isto é, propriedade que a substância tem em virtude de sua molécula), que é utilizada, junto a outros ensaios, para a confirmação da identidade das mesmas. No caso de substâncias que fundem com decomposição, o PF será a temperatura na qual se inicia a fusão. (BRASIL, 2019, p. 99). Ao realizar o método para determinar o PF (n=3), foi observado que a faixa de fusão estava entre 200°C a 235 °C.

Os ensaios de identificação resultaram em valor de PF de 235 ºC, estando próximo ao descrito em literatura (235,5 ºC) e quanto a solubilidade em equilíbrio foi observado a ausência de precipitado no sobrenadante de aspecto turvo. A Tabela 2 indica os resultados obtidos nos ensaios de identificação da levotiroxina sódica.

Tabela 2. Resultados dos ensaios de identificação do fármaco levotiroxina (n=3)

Ensaio (*i*)	**Faixa de fusão (ºC)**	**PF (ºC)**	**Solubilidade em equilíbrio**
1	200 - 235	235	Ausência de sólido não dissolvido
2	200 - 235	235	Ausência de sólido não dissolvido
3	200 - 235	235	Ausência de sólido não dissolvido

Fonte: Elaboração própria.

5.2 Determinação de massa das cápsulas duras com levotiroxina 75 µg

Os resultados do estudo da massa média (ou como equivocadamente chamado de peso médio nos compêndios oficiais brasileiros) das cápsulas produzidas por três farmácias diferentes foram compilados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados do estudo da massa média

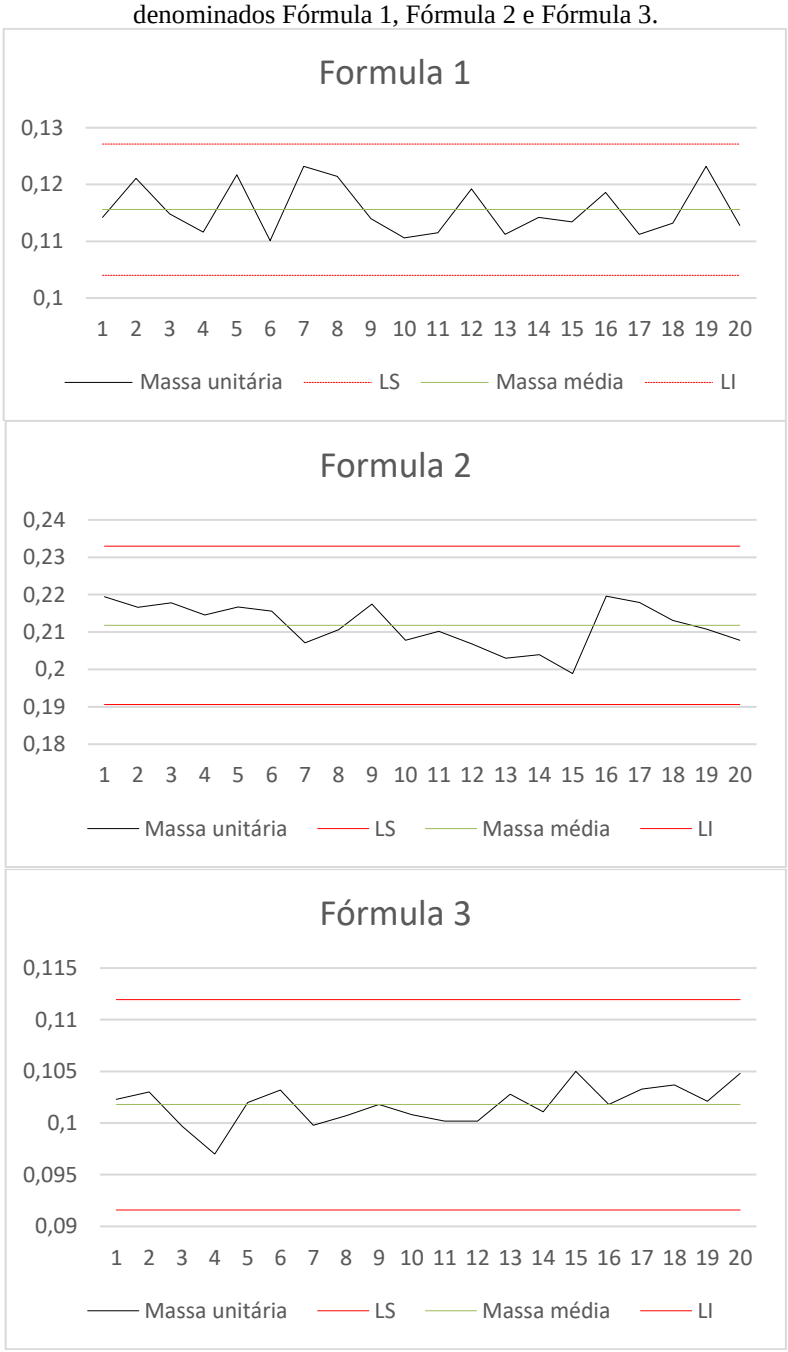
Dados do conteúdo das cápsulas	**Amostras de cápsulas**		
	F1	**F2**	**F3**
$\bar{m}$ (massa média em mg)	0,1156	0,2118	0,1018
s (desvio padrão em mg)	0,0045	0,0060	0,0019
CV (coeficiente de variação em %)	3,83	2,76	1,83
Limite superior: $LS = \bar{m} - 10\%$ (mg)	0,1271	0,2330	0,1018
Limite inferior: $LI = \bar{m} + 10\%$ (mg)	0,1040	0,1906	0,0183
Número de unidades fora dos limites de $\bar{m} \pm 10\%$	0	0	0

Codificação: Fórmula 1 (F1), Fórmula 2 (F2) e Fórmula 3 (F3). Fonte: Autoria própria.

Na Tabela 3 é possível observar que o coeficiente de variação (CV, com unidade em porcentagem) – usado para analisar o grau de dispersão em termos relativos a seu valor médio (FISHER, 1919) – foi decrescente na ordem F1>F2>F3. Entretanto, os desvios padrões de F1, F2 e F3, foram tais que, ficaram no intervalo dos respectivos limites superiores (LS) e inferiores (LI). Portanto, os três produtos foram aprovados no estudo da massa média.

As cartas gráficas da distribuição de massa das amostras (n=20), no ensaio de massa média para cápsulas de LT4S 75 µg proveniente de três farmácias, são exibidas no Gráfico 1.

Gráfico 1. Cartas gráficas da distribuição de massa das amostras (n=20) dos produtos (cápsulas de LT4S 75 µg) denominados Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3.



Abreviações: Limite superior (LS) e limite inferior (LI). Fonte: autoria própria.

Outra discussão seria quanto ao cumprimento do preconizado no Anexo III da RDC 67/2007 (BRASIL, 2007), onde um dos itens da BPM de hormônios traz que “no processo de encapsulamento devem ser utilizadas cápsulas com o menor tamanho, de acordo com a dosagem”. Nas farmácias o menor tamanho possível é representado pelas cápsulas de tamanho 4 com volume interno 200 µL. Desta forma, F1 e F3 cumprem a norma, mas F2 foi encapsulada em tamanho 2 (volume interno 370 µL) estando em desacordo com o preconizado na legislação vigente.

5.3 Teste de desintegração para cápsulas gelatinosas duras

As cápsulas gelatinosas duras, contendo levotiroxina sódica 75 µg e excipientes (n=6 de cada formulação) provenientes das três farmácias, estavam completamente desintegradas antes dos 30 min, determinados como final do teste de desintegração feito de acordo com as orientações constantes na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019, p. 66–69). Os tempos de desintegração para os analitos estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Resultado após 30 min do início do teste de desintegração

Amostra	Tempo (min) Farmácia 1	Tempo (min) Farmácia 2	Tempo (min) Farmácia 3
1	47s	7min	40s
2	47s	7min	40s
3	47s	7min	40s
4	47s	7min	40s
5	47s	7min	40s
6	47s	7min	40s

Fonte: autoria própria

Todas as amostras cumpriram com as especificações do teste de desintegração, sendo aprovadas. O tempo máximo de desintegração foi de 7 min (Farmácia 2) e o mínimo de 40 s (Farmácia 3) (Quadro 1).

6 DISCUSSÃO

A molécula de levotiroxina sódica (Figura 1), provavelmente, tem um PF elevado devido a presença de dois anéis aromáticos que dão estabilidade à mesma ((MCMURRY, 2016); porém quando é transposto o PF, a degradação é observada pela carbonização do material. Assim, no ensaio foi adotada a elevação de temperatura em uma velocidade de 1 °C min^{-1}, para possível observação da fusão com mudança de coloração, mas sem a carbonização. Quando adotado 2 ºC min^{-1}, foi observado a carbonização da levotiroxina sódica.

Na Tabela 3 é possível observar que o coeficiente de variação (CV, com unidade em porcentagem) – usado para analisar o grau de dispersão em termos relativos a seu valor médio (FISHER, 1919) – foi decrescente na ordem F1>F2>F3. Entretanto, os desvios padrões de F1, F2 e F3, foram tais que, ficaram no intervalo dos respectivos limites superiores (LS) e inferiores (LI) (Gráfico 1). Portanto, os três produtos poderiam ser aprovados no estudo da massa média. Como visto anteriormente, a legislação permite tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados de $\bar{m} \pm 10\%$, que não foi o caso das amostras investigadas. Mas, fica a questão sobre esta especificação. Não seria esta flexível em demasia e contrária aos preceitos da garantia da qualidade (QA)?

Avaliando os dados resultantes do ensaio de determinação de massa média, foi possível observar que as três fórmulas (amostras) estavam dentro do limite especificado (Gráfico 1), demonstrando haver uniformidade de enchimento das cápsulas e um processo de encapsulação que, provavelmente, foi estabelecido em um procedimento operacional padrão (POP). Porém, F2 estaria reprovada pelo tamanho de cápsula utilizado.

As três amostras podem ser aprovadas no teste de desintegração para cápsulas gelatinosas duras. As cápsulas de mesmo tamanho desintegraram em um tempo semelhante, como esperado, porém, as cápsulas da Farmácia 2 desintegraram comparativamente em um tempo maior (Quadro 1). Acredita-se que o tamanho da cápsula, que está diretamente ligado ao volume e quantidade de excipiente utilizado, poderia ser uma explicação para esta diferença observada.

As farmácias passaram por profundas mudanças por meio de sucessivas normas dos órgãos reguladores, que visam ceder com os princípios da qualidade inerente ao medicamento, gestão do processo, e o sistema de garantia da qualidade aplicado nas empresas, buscando assim uniformidade e produtividade do medicamento ao longo do tempo. O aspecto que pode gerar erros deve ser avaliado e tratado por meio de sistemas de processos padronizados e seguros, garantindo a qualidade e eficácia da forma farmacêutica. É indispensável que o farmacêutico

conheça e possa comprovar, por meio da rastreabilidade, a segurança do procedimento utilizado. (ALMEIDA; NASCIMENTO FILHO, 2112, p. 13; SILVA, 2007)

Os indicadores previstos pela legislação para as farmácias são o peso médio e o coeficiente de variação de cápsulas (BRASIL, 2019, p. 60–61). Contudo, o farmacêutico deve ser responsável por identificar outros indicadores e estabelecer metas de manutenção e melhora, bem como determinar responsabilidades em prol da GQ dos medicamentos (SILVA, 2007, p. 46).

A levotiroxina é um fármaco de alta potência, empregada em baixa dose e no preparo de medicamento individualizado com esse insumo ativo deve observar os requisitos de BPM e preceitos técnicos rigorosos do SGQ para garantir a segurança. Ainda, a observação atenta do certificado de análise da matéria-prima e o emprego correto dos fatores de correção necessários; a avaliação crítica da prescrição; a precisão dos cálculos farmacêuticos; e a execução correta das operações farmacêuticas de pesagem, diluição geométrica, mistura, trituração e tamisação, entre outras ações envolvidas diretamente em um procedimento de preparo padronizado, previamente verificado e periodicamente monitorado, são necessárias para garantir a qualidade e segurança do produto. (ANFARMAG, 2021)

Como as doses da levotiroxina foram estabelecidas empiricamente em termos da substância anidra e sódica, não se aplica fator de equivalência, apenas fator de correção em relação à umidade (Equação 1) (BRAYFIELD, 2022).

$$\textbf{Fator de correção de umidade} = \frac{\mathbf{100}}{\mathbf{100 - (teor\ de\ umidade\ do\ certificado\ de\ análise)}} \quad \textbf{Equação 1}$$

Uma das etapas que impactam na qualidade do produto manipulado é a pesagem. Sendo a sensibilidade da balança um fator limitante para sua seleção, e como as doses de levotiroxina a serem pesadas são baixas, se faz necessário empregar a diluição geométrica desse ativo antes da pesagem, numa proporção 1:1000, com fator de correção do teor diluído de 1000. (ANFARMAG, 2021)

As cápsulas provenientes de diferentes farmácias devem conter a dose declarada, porém os ingredientes inativos (adjuvantes) são selecionados pelo formulador de cada farmácia (BRASIL, 2007). A Anfarmag (2021) recomenda, como procedimento de preparo e sugestão de excipientes para forma farmacêutica cápsula de levotiroxina sódica, adotar a diluição geométrica (v/v) 1:1000; excipiente composto por dióxido de silício coloidal 0,2 %, óxido de magnésio 10 % e fosfato de cálcio dibásico (di-hidratado ou anidro) quantidade suficiente para 100 %; sob as condições ambientais para manipulação de umidade relativa ≤ 60 % e temperatura de 25 ± 5 ºC.

Segundo o handbook de excipientes (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009, p. 186), o dióxido de silício coloidal pode ser utilizado como agente deslizante nas concentrações de 0,1 a 1 %. Em combinação com a sílica, o óxido de magnésio pode ser usado como um deslizante auxiliar (KIRK; OTHMER, 1995, p. 107). E, o fosfato de cálcio dibásico (di-hidratado ou anidro) pode ter a função de excipiente para cápsula (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009, p. 97). Sendo assim, a sugestão Anfarmag (2021) para composição de excipiente está em consonância com as recomendações do handbook de excipientes (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009, p. 186).

Considerando a legislação vigente, seguem algumas recomendações para as farmácias e farmacêuticos atuantes na área:

(a) A farmácia deve ter atribuição específica de responsabilidades funcionais de qualidade (e indicadores documentados da compreensão dessas responsabilidades por parte dos atribuídos) conforme definido em um plano de Garantia da Qualidade (GQ), que integra um Sistemas de Qualidade independente, cuja responsabilidade é garantir que as instalações, equipamentos e pessoal atendam aos exigentes padrões estabelecidos pela legislação vigente.

(b) O setor da GQ deve ter autoridade para substituir o farmacêutico responsável e interromper a liberação de qualquer medicamento manipulado se os atributos de qualidade do medicamento forem suspeitos.

(c) A farmácia deve buscar acreditação, isto é, um reconhecimento independente, realizado por uma Instituição Acreditadora (por exemplo, certificação pela ISO 9001:2008), o que garante que a farmácia se dedica a proteger os pacientes praticando uma composição segura e de qualidade.

(d) Todos os procedimentos significativos realizados na farmácia devem ser cobertos pelos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs). Além da documentação de que o pessoal da farmácia foi treinado e compreende os POPs (isto é, compreensão percebida com o uso de indicadores de desempenho implementados).

(e) O plano de GQ da farmácia deve ser revisado anualmente e quando são feitas alterações no plano. Para tanto, um controle ágil de gerenciamento das revisões deve ser implementado.

(f) A farmácia deve preparar uma lista de verificação de formulação, desenvolver um instrumento de planejamento para novas formulações, monitoramento diário (isto é, observação crítica dos dados coletados para ações corretivas cabíveis de forma ágil) da documentação do armazenamento de matérias-primas, áreas de manipulação e armazenamento do produto quanto à temperatura e umidade.

7 CONCLUSÃO

Os ensaios, para o fármaco levotiroxina sódica e para a forma farmacêutica cápsulas com levotiroxina sódica, adotados neste trabalho poderiam ser reproduzidos em farmácias. Estes ensaios resultaram em identificação da levotiroxina sódica pelo ponto de fusão e pela solubilidade em equilíbrio. O ensaio de massa média resultou em aprovação das amostras das três formulações com levotiroxina sódica 75 µg (F1, F2 e F3), pois na análise do coeficiente de variação foi constatado um grau de dispersão baixo e decrescente na ordem F1>F2>F3. Quanto aos desvios padrões de F1, F2 e F3, foram tais que, ficaram no intervalo dos respectivos limites superiores e inferiores. As amostras F1, F2 e F3 passaram no teste de desintegração, porém suspeitou-se que o tamanho de cápsula influencia o tempo de desintegração, pois F1 e F3 (encapsuladas em cápsula com volume interno de 200 µL) desintegraram em 30 s e F2 (encapsuladas em cápsula com volume interno de 370 µL) desintegrou em 12 min. Diante dos ensaios executados, os produtos F1 e F3 poderiam ser aprovados desde que a farmácia tivesse o plano de GQ implementado. F2 estaria reprovada pelo tamanho de cápsula utilizado em sua preparação descumprindo o preconizado na legislação vigente. Por fim, concluímos que as farmácias têm uma limitação tecnológica para o exercício pleno do controle de qualidade, porém esta limitação poderia ser contornada ou gerenciada com esforços organizados e documentados advindos da implementação da garantia da qualidade, assim como dos indicadores de desempenho inerentes ao processo, para garantir as características de qualidade necessárias aos produtos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. L. C.; NASCIMENTO FILHO, A. P. Análise e discussão de aspectos críticos da Resolução 67/2007 da Anvisa para as farmácias com manipulação. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 22, n. 11/12, p. 13–24, 2112.

ANFARMAG. Dicas farmacotécnicas: Manipulação de levotiroxina (T4). **Revista Anfarmag: Conteúdo extra**, v. 115, p. 1–7, 2021.

BRASIL. **RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias**. **D.O.U. 195, Seção 1,** Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, , 9 out. 2007. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26>. Acesso em: 29 set. 2022

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019. v. 1

BRASIL. **Formulário Nacional Da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2012.

BRAYFIELD, A. **Martindale: The Complete Drug Reference**. 40. ed. London: The Pharmaceutical Press, 2022. v. 1

BRENTA, G. et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotiroidismo Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 4, p. 265–299, 2013.

CAVALCANTI, P. P. **Estudo de biodisponibilidade comparativa entre duas formulações contendo levotiroxina sódica em voluntários sadios**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) — Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2005.

DIAS, D. S. R. et al. Hipotireoidismo: da fisiopatologia ao tratamento / Hypothyroidism: from pathophysiology to treatment. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 20298–20305, 23 mar. 2022.

FDA. **Guidance for industry: Levothyroxine sodium tablets: in vivo pharmacokinetic and bioavailability studies and in vitro dissolution testing**. Rockville, MD: [s.n.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71591/download>. Acesso em: 12 out. 2022.

HARINGTON, C. R. Chemistry of thyroxine: Constitution and synthesis of desiodo-thyroxine. **The Biochemical journal**, v. 20, n. 2, p. 300–313, 1926.

HARINGTON, C. R.; BARGER, G. Chemistry of thyroxine: Constitution and synthesis of thyroxine. **The Biochemical journal**, v. 21, n. 1, p. 169–183, 1927.

IANIRO, G. et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 18, n. 4, p. 451–456, 2014.

KENDALL, E. C. The isolation in crystalline form of the compound containing iodin, which occurs in the thyroid: Its chemical nature and physiologic activity. **Journal of the American Medical Association**, v. LXIV, n. 25, p. 2042–2043, 19 jun. 1915.

KIRK, R. E.; OTHMER, D. F. **Encyclopedia of Chemical Technology**. 4. ed. New York: Wiley, 1995. v. 1

PANIAGO, C.; BORIN, M. DE F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Revista Brasília Médica**, v. 49, n. 4, p. 267–278, 2012.

PORTUGAL. **Farmacopeia Portuguesa**. VII ed. Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed, 2002.

PUBCHEM. **PubChem Compound Summary for CID 9897319, Sodium levothyroxine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-levothyroxine>. Acesso em: 1 out. 2022a.

PUBCHEM. **PubChem Compound Summary for CID 5920, Liothyronine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Liothyronine>. Acesso em: 1 out. 2022b.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. London and Chicago: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. v. 1

SILVA, R. F. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação**. Dissertação—Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2007.

USP. **USP 30 NF 25. The official compendia of standards**. 30. ed. [s.l.] US Pharmacopeia 30-NF25, 2007. v. 1

WISHART, D. S. et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. **Nucleic acids research**, v. 46, n. D1, p. D1074–D1082, 4 jan. 2018.

APÊNDICE A – RESULTADOS DA DETERMINAÇÃO DE MASSA DA LEVOTIROXINA MAIS EXCIPIENTES NAS CÁPSULAS ESTUDADAS DAS FARMÁCIAS 1, 2 E 3

Tabela 4. Determinação de massa da levotiroxina 75 µg em cápsula Farmácia 1

Cápsula cheia (CC)	*Cápsula vazia (CV)*	*CC - CV*
0,1535	0,0393	0,1142
0,1602	0,0391	0,1211
0,154	0,0392	0,1148
0,1508	0,0392	0,1116
0,1623	0,0406	0,1217
0,1495	0,0394	0,1101
0,1632	0,04	0,1232
0,1612	0,0398	0,1214
0,1542	0,0402	0,114
0,1506	0,04	0,1106
0,1522	0,0407	0,1115
0,1597	0,0405	0,1192
0,1516	0,0404	0,1112
0,1549	0,0407	0,1142
0,1536	0,0402	0,1134
0,1589	0,0403	0,1186
0,1525	0,0413	0,1112
0,1542	0,041	0,1132
0,164	0,0408	0,1232
0,1534	0,0406	0,1128
-	-	Massa média (Mm) = 0,1156 - 10% < Mm<+10%
Resultado		
Nº de unidades fora dos limites especificados (0,1040 – 0,1271) = 0		

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5. Determinação de massa da levotiroxina 75 µg em cápsula Farmácia 2

Cápsula cheia (CC)	*Cápsula vazia (CV)*	*CC - CV*
0,2832	0,0638	0,2194
0,2822	0,0656	0,2166
0,2822	0,0644	0,2178
0,2804	0,0658	0,2146
0,2815	0,0648	0,2167
0,2807	0,0651	0,2156
0,271	0,0639	0,2071
0,276	0,0654	0,2106
0,281	0,0635	0,2175
0,273	0,0652	0,2078
0,2756	0,0654	0,2102
0,2722	0,0654	0,2068
0,2691	0,0661	0,203
0,2678	0,0639	0,2039
0,2636	0,0647	0,1989
0,2839	0,0643	0,2196
0,2823	0,0644	0,2179
0,2785	0,0654	0,2131
0,275	0,0642	0,2108
0,2734	0,0656	0,2078
-	-	Massa média (Mm) = 0,2118 - 10% < Mm<+10%
Resultado		
Nº de unidades fora dos limites especificados (0,1906 – 0,2330) = 0		

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6. Determinação de massa da levotiroxina 75 µg em cápsula da Farmácia 3

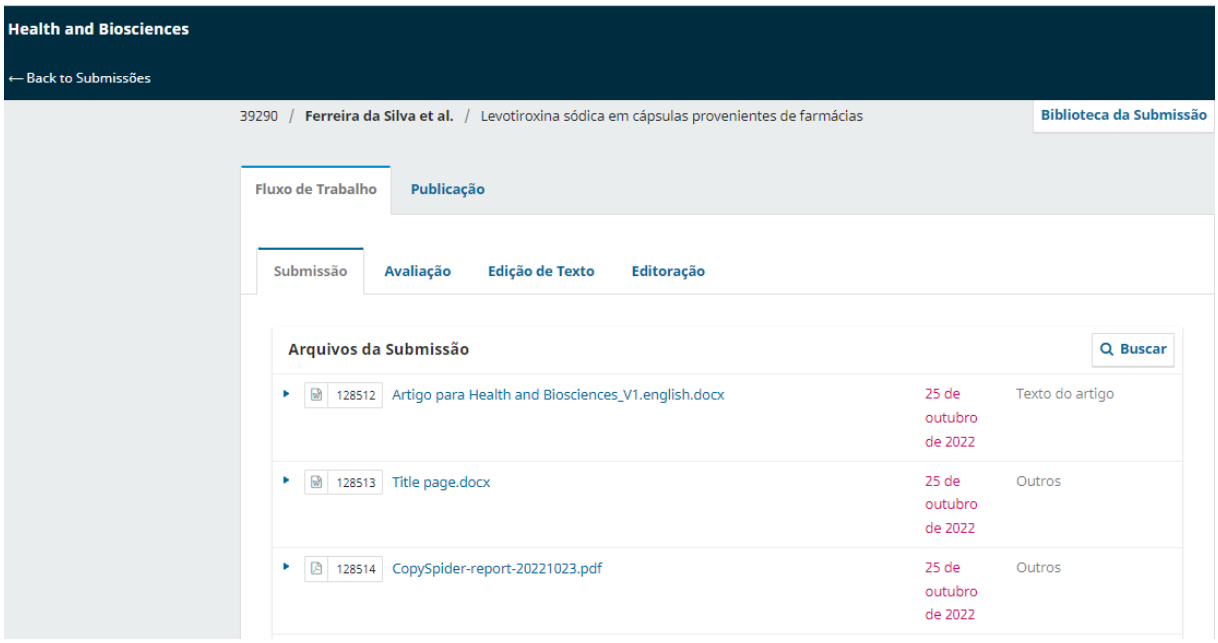
Cápsula cheia (CC)	*Cápsula vazia (CV)*	*CC - CV*
0,1445	0,0422	0,1023
0,1464	0,0434	0,103
0,1412	0,0415	0,0997
0,138	0,041	0,097
0,1438	0,0418	0,102
0,1452	0,042	0,1032
0,1436	0,0438	0,0998
0,1428	0,0421	0,1007
0,1433	0,0415	0,1018
0,1431	0,0423	0,1008
0,1428	0,0426	0,1002
0,1437	0,0435	0,1002
0,1462	0,0434	0,1028
0,1426	0,0415	0,1011
0,148	0,043	0,105
0,1463	0,0445	0,1018
0,1458	0,0425	0,1033
0,1467	0,043	0,1037
0,1454	0,0433	0,1021
0,1484	0,0436	0,1048
-	-	Massa média (Mm) = 0,1018 - 10% < Mm<+10%

Resultado

Nº de unidades fora dos limites especificados (0,0916 - 0,1119) = 0

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO À REVISTA HEALTH AND BIOSCIENCES



APÊNDICE C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE RESUMO AO 25º ENCONTRO DE PESQUISADORES DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – EPIC

UNISO
Universidade de Sorocaba

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

O trabalho científico abaixo foi submetido com **SUCESSO** ao evento 25° Encontro de Pesquisadores e de Iniciação Científica - EPIC:

- **Título:** Levotiroxina em cápsulas provenientes de farmácias: Avaliação físico-química e gestão de qualidade
- **Data de Submissão:** 07/11/2022
- **Modalidade:** Resumo
- **Área Temática:** Ciências da Saúde
- **Autores:** Giovanna Oliveira Favero,Beatriz Ferreira da Silva,Valquíria Miwa Hanai-Yoshida

Cordialmente,
Comissão Científica
Profa. Dra. Angela Faustino Jozala