

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PESO MÉDIO DE MÉTODOS
FARMACOTÉCNICOS DE PREENCHIMENTO DE CÁPSULAS GELATINOSAS
DURAS COM MATÉRIA PRIMA EM PELLETS**

Christiane Lacerda de Oliveira¹

Emanoelly Barni Rodrigues¹

Raynara Thalia S. Amaral¹

Donata Normam Paulino Brandão Silva²

RESUMO

A produção de cápsulas contendo ativos em pellets não é apenas uma tarefa rotineira, mas um processo que exige cuidados minuciosos para assegurar não apenas a eficácia terapêutica, mas também a segurança do produto. Diante dessa complexidade, torna-se essencial explorar e analisar de forma criteriosa os métodos disponíveis para o preenchimento de cápsulas com pellets em contextos magistrais. A validação eficiente desses métodos, ancorada na análise de massa homogênea, é crucial para garantir a consistência e qualidade dos produtos obtidos. Este estudo investigou os diferentes métodos de preenchimento de cápsulas com princípios ativos em pellets, destacando as nuances entre os resultados obtidos por cada abordagem. Foi empregado uma abordagem científica quantitativa, na qual realizou-se o preenchimento das cápsulas com Omeprazol 10% à 30mg. O cálculo de volumetria foi meticulosamente conduzido, resultando a produção de 90 cápsulas para cada método investigado. A análise comparativa entre esses métodos, ao utilizar o teste estático de variância Anova One-way, foi observado que as variações não são significativas em termos de peso médio entre as cápsulas, porcentagem de rendimento e uniformidade do fármaco, identificando uma diferenciação crucial no tempo demandado para a execução de cada procedimento. Esta constatação destaca a necessidade de padronização que se alinhe de forma precisa com as exigências específicas da farmácia magistral.

Palavras-chave: Cápsulas, pellets, preenchimento, fármaco.

¹Alunas do curso de Farmácia no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

²Professor(a) do curso de Farmácia do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

1. INTRODUÇÃO

Farmácias de manipulação podem ser caracterizadas como estabelecimentos de saúde, que se encontram em expansão; à atuação do profissional frente as soluções de problemas, de cada paciente individualmente, podem determinar o aumento da busca por esses medicamentos, visando melhoria de qualidade de vida dos pacientes (Santanna; Freitas, 2016). O principal desafio enfrentado reside no controle de qualidade dos métodos empregados para assegurar a qualidade do produto (Moreno; Abreu, 2019).

A farmácia magistral tem grande vantagem em relação a indústria de medicamentos por possibilitar a dosagem personalizada, a escolha da forma farmacêutica, facilidade posológica e resgate de medicamentos (“resgatar” medicamentos descontinuados ou com alteração na dose e/ou na forma de apresentação por não gerarem lucro). Os medicamentos quando são produzidos para administração por via oral geralmente são em cápsulas ou comprimidos, por ser de fácil manuseio e administração pelo próprio paciente. A apresentação farmacêutica das formas líquidas, apesar de apresentarem rápido efeito quando comparados a cápsulas e comprimidos, necessitam que o usuário calcule e mensure a quantidade da dose da medicação, gerando a possibilidade de erro, cerca de 20% a 50%, além de possuir problemas para o transporte e maior possibilidade de dano em sua embalagem (Seitz; Mehta; Yeager, 1986).

As cápsulas são as formas sólidas mais comuns na produção magistral, são mais fáceis de atender os parâmetros de qualidade, para garantir a eficácia terapêutica e a segurança do paciente, por isso os estabelecimentos são submetidos a fiscalizações constantes pelos serviços de vigilância sanitária estaduais e municipais, procurando sempre o cumprimento das normativas vigentes (Silva; Silva, 2014).

Dentre as formas de acondicionamento dos princípios ativos em cápsulas estão os pellets que são sistemas multiparticulados. São muito utilizados para produção de doses com liberações alteradas, possui maior disposição no trato gastrointestinal

melhorando a liberação e absorção do fármaco por aumentar a biodisponibilidade, restringindo a possibilidade de irritações locais. (KUMAR, 2001; HAMDANI *et al.* 2002; SADEGHI *et al.* 2003; KUMAR e NANDE e colaboradores, 2007).

Os pellets são classificados como agregados de pós-finos, grânulos de fármacos ou excipientes utilizados nas formas farmacêuticas. Para que ocorra sua produção existem procedimentos para a elaboração, que passam por etapas denominadas de: extrusão, granulação, esferonização e secagem (Campbell, 1999; Santos, E Colaboradores, 2004). Alguns medicamentos com princípios ativos em pellets são o omeprazol, pantoprazol, diclofenaco sódico, diltiazem, itraconazol, lansoprazol, mononitrato de isossorbida, nifedipina, ácido ascórbico e teofilina (Ferreira; Brandão, 2011).

O omeprazol está classificado como um fármaco inibidor da bomba de prótons, utilizado para o tratamento de úlcera duodenal e gástrica, esofagite de refluxo e síndrome de Zollinger-Ellison, atua inibindo a H⁺K⁺-ATPase que é uma enzima encontrada na célula parietal do estômago sendo a responsável pelo mecanismo de ácido gástrico, portanto reduz a acidez estomacal pois diminui a secreção ácida basal e a estimulada pela pentagastrina (Matheus; Lemos Neto, 2022).

Para os pellets, é necessário um controle de qualidade ainda maior, devido ao seu formato esférico dificultando os procedimentos farmacotécnicos. Para que as farmácias possam oferecer produtos com segurança e eficácia terapêutica garantida a nível industrial, tem se a necessidade da verificação dos métodos disponíveis para o preenchimento de cápsulas com pellets, de forma magistral e produzidas pela indústria farmacêutica precisam ser validados de forma proficiente para análise de massa homogênea (Muller; Moreira, 2018).

Após a produção dos pellets, estes passarão a compor o interior das cápsulas pelo processo de preenchimento e tal processo pode ser realizado por diversas metodologias, dentre elas: encapsulamento manual, sendo realizado com a submersão de cada cápsula para assim seu preenchimento; tabuleiro manual, ao qual dispersa gradativamente o fármaco sobre o tabuleiro, de forma cuidadosa para que não haja nenhuma perda de matéria, e realiza o preenchimento das cápsulas

cuidadosamente; e o tabuleiro dosador, ao qual necessita-se de um tabuleiro específico que encaixa ao dosador, de forma que disperse o fármaco, de forma única e imediata em todas as cápsulas. O processo de padronização de tais metodologias se faz necessário para diminuição da variação de peso entre as cápsulas.

Em seguida, as cápsulas são submetidas a testes de controle de qualidade a fim de verificar a conformidade no processo de preenchimento. O teste de uniformidade de massa objetiva a verificação da variação de peso do produto manipulado, e se possui concordância com as taxas de variação estabelecidas pela farmacopeia. O teste é idôneo por verificar se existe uma variação significativa entre as unidades e o valor médio calculado (Ferreira; Brandão, 2000; Soares; Tomé, 2000).

O estudo tem como objetivo, verificar os métodos de preenchimento em cápsulas com princípios ativos em pellets, e analisar a diferença dos resultados obtidos entre eles.

2. METODOLOGIA

A partir do método científico quantitativo, foram realizados os procedimentos de preenchimento de cápsulas, sendo utilizado Omeprazol 10% à 30mg, realizou-se o cálculo de volumetria para a identificação das cápsulas a serem utilizadas, produzindo 90 cápsulas para cada método.

2.1. PREENCHIMENTO COM RECURSO TECNOLÓGICO (DOSADOR)

Utilizando o dosador de pellets específico, o tabuleiro designado para o dosador e as cápsulas gelatinosas duras, o fármaco escolhido, Omeprazol 30mg. O procedimento consistiu em depositar o fármaco dentro do dosador, encaixá-lo no tabuleiro correspondente e, em seguida, acionar a válvula dosadora para separar a dose do fármaco. Posteriormente, a válvula depositadora foi pressionada, liberando assim os pellets dentro das cápsulas (Ferreira; Brandão, 2000).

2.2. PREENCHIMENTO COM ENCAPSULADORA MANUAL

A encapsuladora manual foi empregada, utilizando-se um tabuleiro manual de cápsulas ou um tabuleiro específico para pellets, no qual a lateral apresentou uma

pequena elevação para prevenir a saída do fármaco. Para realizar o preenchimento por esse método, o fármaco foi dispersado gradativamente sobre o tabuleiro e distribuído para preencher todas as cápsulas (Ferreira; Brandão, 2000).

2.3. PREENCHIMENTO MANUAL

O preenchimento manual exigiu cálculos para a seleção do número da cápsula e a quantidade de gramas de fármaco que seriam empregadas no preenchimento. Com a cápsula selecionada e o peso total do fármaco medido, o corpo da cápsula foi imerso para realizar o seu preenchimento (Ferreira; Brandão, 2000).

2.4. COMPARAÇÃO DE MÉTODOS

Para a comparação dos procedimentos, o controle de peso médio de cada método foi analisado através do processador estatístico SP5000FARMA. Para obter resultados mais confiáveis, os procedimentos foram realizados em triplicata. Os valores obtidos foram avaliados em relação a uma variação máxima de 7,5% em relação ao máximo e ao mínimo (Farmacopeia Brasileira, 2010). Durante a análise comparativa, foram considerados o tempo necessário para a realização de cada procedimento, peso médio, variação de rendimento, desvio padrão, desvio padrão relativo de cada método, posteriormente utilizando o método estatístico Anova One-Way, para verificar alterações significantes obtidas na pesagem das amostras. O objetivo foi determinar qual método se mostrou mais preciso em relação ao controle de peso médio das amostras.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Validação do processo analítico.

A metodologia analítica sucedeu-se a validação através do teste estatístico Anova One-Way, caracterizado por ponderar diferenças significativas entre médias, e se a discrepância ou similaridade exercem influência em alguma variável dependente. Dados obtidos apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Dados obtidos através do método analítico Anova One-Way, não apresentaram significância entre os métodos de encapsulamento de Pellets.

NUMBER OF FAMILIES 1

NUMBER OF COMPARISONS PER FAMILY	3							
ALPHA	0,05							
NEWMAN-KEULS	Mean Diff,	Below threshold?	Summary					
MULTIPLE COMPARISONS TEST								
DOSADOR VS. MANUAL	-0,002172	No	ns			A-B		
DOSADOR VS. ENCAPSULADORA	-0,001287	No	ns			A-C		
MANUAL VS. ENCAPSULADORA	0,0008850	No	ns			B-C		
DETALHES DO TESTE	Mean 1	Mean 2	Mean Diff,	SE of diff,	n1	n2	q	DF
DOSADOR VS. MANUAL	0,3782	0,3804	-0,002172	0,001512	60	60	2,031	177
DOSADOR VS. ENCAPSULADORA	0,3782	0,3795	-0,001287	0,001512	60	60	---	177
MANUAL VS. ENCAPSULADORA	0,3804	0,3795	0,0008850	0,001512	60	60	---	177

Fonte: Anova One-Way

Os dados obtidos na tabela 1 demonstram que não houve significância entre as variáveis obtidas entre os métodos, determinando que ambos apresentam uma boa eficácia.

3.2. Variação de peso médio das formulações diferenciadas pelo método de preenchimento de cápsulas com fármaco em pellets

A determinação da variação do peso consiste em um ensaio obrigatório para todas as preparações farmacêuticas. O método consiste em pesar 20 cápsulas, calculando o peso médio e a porcentagem de variação de cada cápsula, as cápsulas que apresentarem uma variação superior a $\pm 7,5\%$ são consideradas fora dos padrões de qualidade, o que gera a invalidação da formulação (Farmacopeia Brasileira, 2019). Análise dos dados apresentados nas tabelas e gráficos a seguir:

Tabela 2: Determinação de peso médio entre métodos de manipulação de Pellets. Dados obtidos a partir da manipulação de Omeprazol 10% à 30mg.

CÁPSULAS	DOSADOR		MANUAL		ENCAPSULADORA	
	Teor (g)	Teor (%)	Teor (g)	Teor (%)	Teor (g)	Teor (%)
1	0,386	101,38	0,382	100,25	0,379	99,57
2	0,372	97,75	0,389	102,05	0,381	99,92
3	0,380	99,69	0,380	99,63	0,391	102,51
4	0,378	99,10	0,380	99,64	0,379	99,41
5	0,370	97,11	0,386	101,29	0,379	99,55
6	0,379	99,55	0,394	103,46	0,380	99,64
7	0,374	98,28	0,379	99,40	0,373	97,88
8	0,381	99,90	0,375	98,36	0,382	100,31
9	0,373	97,84	0,375	98,39	0,377	98,93

10	0,385	101,15	0,376	98,59	0,380	99,67
11	0,374	98,22	0,384	100,77	0,387	101,57
12	0,377	99,07	0,383	100,50	0,371	97,34
13	0,378	99,30	0,378	99,26	0,379	99,44
14	0,384	100,84	0,380	99,68	0,381	100,06
15	0,374	98,11	0,367	96,42	0,372	97,58
16	0,378	99,13	0,386	101,31	0,377	99,02
17	0,382	100,18	0,378	99,32	0,380	99,63
18	0,376	98,77	0,382	100,24	0,386	101,41
19	0,380	99,72	0,384	100,82	0,378	99,12
20	0,382	100,38	0,371	97,49	0,380	99,67

Fonte: processador estatístico SP5000FARMA

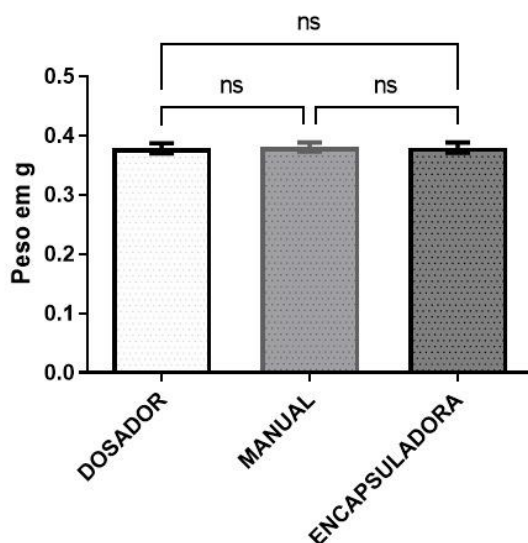
Tabela 3: Média obtida através da soma das cápsulas da tabela 1, limite de variação aceitável pela formulação.

Métodos Executados	Peso Médio (g)	Peso Teórico (g)	Variação Máx. (g)	Variação Min. (g)
Encapsuladora	0,3795	0,381	0,4096	0,3524
Dosador	0,3782	0,381	0,4096	0,3524
Manual	0,3804	0,381	0,4096	0,3524

Fonte: processador estatístico SP5000FARMA

O fato mostrou-se nítido neste ensaio de uniformidade de peso entre cápsulas diferenciadas apenas pelo método de preenchimento com fármaco em pellets, que a variação apresentada se demonstra dentro dos valores requeridos pela Farmacopeia Brasileira, ocasionando a aprovação de ambos os métodos exercidos, evidenciando homogeneidade no procedimento de encapsulamento.

Gráfico 1: Variação de peso médio das formulações diferenciadas pelo método de preenchimento de cápsulas com fármaco em pellets, determinado através do método analítico anova one-way.



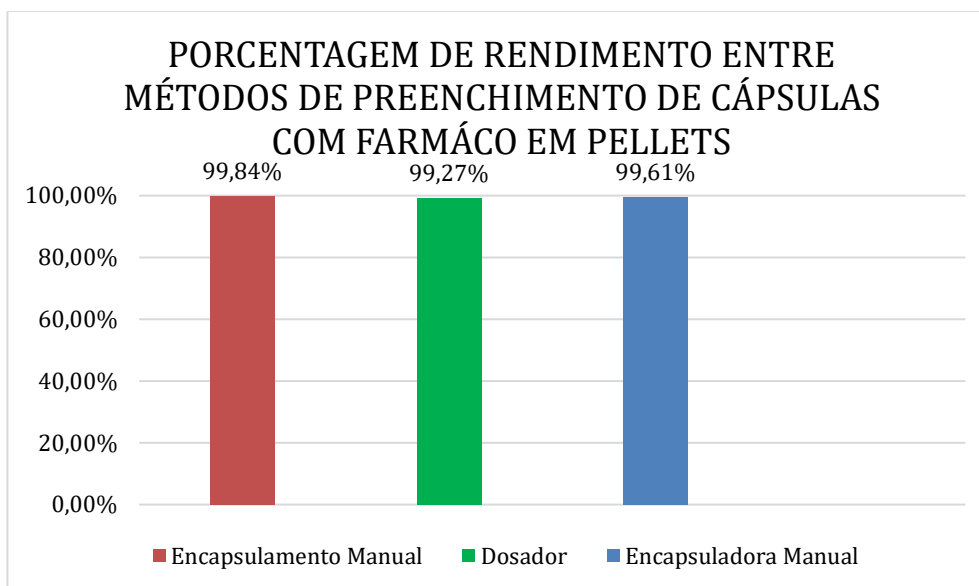
Fonte: Anova One-way.

Quando exposto os resultados no gráfico, a visibilidade das diferenças se torna notável que não apresentam significância, mantendo assim uma boa uniformidade entre as cápsulas preenchidas com fármaco em pellets.

3.3. Taxa de rendimento de formulações diferenciadas pelo método de preenchimento de cápsulas com fármaco em pellets

Dado que o procedimento magistral para a manipulação de cápsulas abarca diversas fases e perdas inerentes, torna-se impreterível verificar o rendimento do processo, a fim de determinar a necessidade de trabalhar com quantidades suplementares tanto do princípio ativo quanto do excipiente, visando a obtenção de um produto que atenda às especificações almejadas. É cientificamente estabelecido que, em cápsulas nas quais o rendimento do processo de manipulação resulte em um índice inferior a 96%, frequentemente se observa não conformidade no teor do princípio ativo (Farmacopeia Brasileira, 2019). No gráfico abaixo, apresenta os dados obtidos durante a análise da formulação magistral com fármaco em pellets.

Gráfico 2: Variação da taxa de rendimento de formulações diferenciadas pelo método de preenchimento de cápsulas com fármaco em pellets.



Fonte: processador estatístico SP5000FARMA

A partir do gráfico, visualiza-se que todos os métodos se demonstram eficaz quanto ao rendimento. O encapsulamento manual apresenta uma porção razoavelmente acima dos demais métodos, isso ocorre devido a uma maior precisão do momento do encapsulamento, pois evitam o escoamento do fármaco e assim a perda de matéria.

Os demais métodos, mesmo ainda possuindo uma alta taxa de rendimento, enfrentam problemas diretamente relacionados com o escoamento do fármaco, tanto sobre o tabuleiro, quanto dentro do dosador, o que dificulta o acomodamento das esferas dentro do involucro.

3.4. Variação de uniformidade das formulações diferenciadas pelo método de preenchimento de cápsulas com fármaco em pellets

A uniformidade de formas farmacêuticas, pode ser determinada através de dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. O desvio na dosagem, em excesso ou deficiência, exerce um impacto direto na produção de medicamentos, levando a perda da eficácia, segurança do medicamento. Faz-se, portanto, necessária uma maior atenção tanto na calibração dos instrumentos de pesagem quanto no treinamento dos manipuladores, buscando mitigar possíveis imprecisões, elevando a segurança e eficácia dos produtos oferecidos (Couto; Tavares, 2011).

O desvio de uniformidade das formulações pode estar interligado a alguns fatores como, método de preenchimento e características da composição do fármaco ou da formulação (Oliveira, 2005). Com relação aos pellets a padronização no tamanho das esferas pode interferir na uniformidade do manipulado. O formato esférico dos pellets proporciona uma otimização das características relacionadas a compactação e fluxo dos grânulos, exercendo influência direta no procedimento de encapsulamento. Variações substanciais na morfologia superficial e na esfericidade entre as múltiplas unidades de um lote específico de pellets podem resultar em variações significativas e indesejáveis na uniformidade da formulação (Ferreira, 2009). De acordo com as análises realizadas, as taxas de variações de Desvio Padrão e Desvio Padrão Relativo, obtiveram resultados aprovados, com seus níveis de variação baixos, podendo ser observados abaixo (Tabela 4).

Tabela 4: Determinação de variações no Desvio Padrão e Desvio Padrão Relativo, entre métodos de manipulação de Pellets.

MÉTODOS EXECUTADOS	DESVIO PADRÃO (G)	DESVIO PADRÃO RELATIVO (%)	VARIAÇÃO MAX. DPR (%)
ENCAPSULADORA	0,0048	1,2552	4
DOSADOR	0,0045	1,1818	4
MANUAL	0,0061	1,6065	4

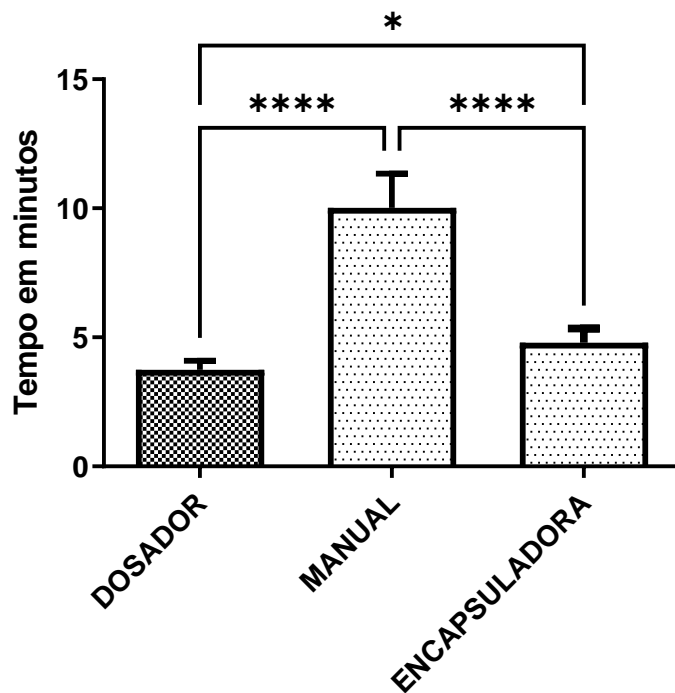
Fonte: processador estatístico SP5000FARMA

3.4. Variação de tempo gasto para a manipulação das formulações diferenciadas pelo método de preenchimento de cápsulas com fármaco em pellets

A agilidade tem um papel fundamental no processo de manipulação, especialmente durante o encapsulamento de formulações sólidas. Lidar com formulações sólidas requer cuidado e eficiência para garantir a integridade da fórmula, evitando possíveis alterações causadas pela exposição prolongada a fatores ambientais, como umidade e temperatura. Além disso, a agilidade no encapsulamento afeta diretamente a produtividade, reduzindo o tempo de processamento e os custos associados à produção. Isso se reflete na capacidade de atender às demandas do mercado de forma mais eficaz, mantendo a qualidade do produto (Conselho Federal de Farmácia, 2017).

É essencial que a velocidade na manipulação não comprometa a precisão da formulação. A manipulação rápida é resultado tanto das habilidades dos operadores quanto do uso de tecnologias avançadas, como máquinas de encapsulamento altamente eficientes (Conselho Federal de Farmácia, 2017). Durante o procedimento experimental se realizou a avaliação do tempo gasto entre a manipulação de formulações dissimilares pelos métodos desempenhados no preenchimento de cápsulas com fármaco em pellets (Gráfico 3).

Gráfico 3: Avaliação do tempo gasto na execução do procedimento de encapsulamento de fármaco em pellets. Gráfico obtido pelo método analítico Anova One-way, encontrando o P value < 0,0001.



Fonte: Anova One-way.

Com base no gráfico, é possível observar que o uso do dosador resultou em um tempo de finalização da formulação mais eficiente. Embora o método manual tenha vantagens em outros parâmetros, deve ser realizado individualmente, o que requer mais tempo para ser executado. É importante escolher o método de encapsulamento de fármacos em pellets mais adequado, de acordo com as necessidades de cada estabelecimento, resguardando sempre os parâmetros de qualidade, para manter uma formulação fidedigna com as recomendações técnicas vigentes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, apesar das diferenças entre os métodos, todos foram considerados adequados para o preenchimento de cápsulas com fármacos em forma de pellets. A escolha do método mais apropriado dependerá das necessidades específicas de cada estabelecimento de manipulação, levando em consideração os critérios de qualidade e eficiência. Além disso, enfatiza-se a importância da agilidade no processo de manipulação, mantendo a precisão para garantir a qualidade e eficácia dos produtos fornecidos aos pacientes.

Por tanto, se torna crucial que as farmácias de manipulação continuem melhorando suas práticas e procedimentos, garantindo o cumprimento das regulamentações atuais, tendo sempre a premissa de fornecer medicamentos seguros e eficazes, contribuindo assim para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

5. REFERÊNCIAS

ANVISA. Farmacopeia brasileira – volume 1. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa**. Brasília, 2010. 5ª edição., 1v/il. Disponível: <<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o+-+Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc>>. Acesso: 06 de abril de 2023.

ANVISA. Farmacopeia brasileira – volume 1. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa**. Brasília, 2019. 6ª edição., 1v/il. Disponível: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/VOLUME1FB6at2Erratappdfcomcapa.pdf>> Acesso: 13 de novembro de 2023.

CAMPBELL, R.J., SACKETT G.L. Film coating. **In: coating – drug manufacturing technology series**. USA: Interpharm CRC, 1999.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Guia prático do farmacêutico magistral. **Conselho Federal de Farmácia**. Brasília. 2017. 16 p. ISBN 978-85-89924-24-5 1. Farmacêutico magistral. 2. Manipulação de medicamentos. 3. Serviços farmacêuticos. I. Título. Disponível: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/guia%20pr%C3%A1tico%20do%20farmac%C3%AAutico%20magistral_08dez2017_WEB.pdf> Acesso: 13 de novembro de 2023.

COUTO, A.G.; TAVARES, R.C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2011;32(1):263-268 ISSN 1808-4532. Itajaí – SC. Disponível:

<[https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/download/354/352/#:~:text=O%20m%C3%A9todo%20de%20uniformidade%20de,\(Farmacopeia%20Brasileira%2C%201988\).](https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/download/354/352/#:~:text=O%20m%C3%A9todo%20de%20uniformidade%20de,(Farmacopeia%20Brasileira%2C%201988).>)> Acesso: 13 de novembro de 2023.

FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. Guia prático da farmácia magistral. **In: guia prático da farmácia magistral**. 3ª edição. Vol. 2. Pharma books. 2000.

FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. Guia prático da farmácia magistral. **In: guia prático da farmácia magistral**. 4ª edição. Vol. 2. Pharma books. 2011.

FERREIRA, A. O. Manipulação de pellets: aspectos críticos e controle de qualidade. **Artigos Técnicos**. 2009. Disponível: https://drive.google.com/file/d/0B_3QJ9iculHhVEhqNnRiUmlXSDg/view?usp=sharing&resourcekey=0-ZiA-Del3-2UUXaYicisvwu. Acesso: 13 de novembro de 2023.

HAMDANI, J., MOËS, A.J., AMIGHI, K. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. **Int. J Pharma**, v. 245, p.167-177, 2002.

KUMAR, M. N. V., KUMAR, N. Polymeric controlled drug delivery systems: perspective issues and opportunities. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 27, p. 1-30, 2001.

MATHEUS, M. E; LEMOS NETO, M. (Coord.) Farmacologia em doses fracionadas. 1. **Ed. Salvador, BA: Editora Sanar**, 2022. p 188-192.

MORENO, A. H; ABREU, M. C. Estudo comparativo de quatro métodos farmacotécnicos para estudo comparativo de quatro métodos farmacotécnicos para preenchimento de cápsulas gelatinosas rígidas. **Revista Brasileira Multidisciplinar**. 2019. Disponível:< <https://www.semanticscholar.org/paper/Estudo-comparativo-de-quatro-m%C3%A9todos-para-estudo-de-Moreno-abreu/684dc5b260d70b2858239b7914596f38ec29fd41#citing-papers>.> Acesso: 22 de março de 2023.

MÜLLER, B. T.; MOREIRA, A. C. Avaliação da qualidade de cápsulas de omeprazol 20 mg manipuladas e industrializadas. **Salão do Conhecimento**, [S. l.], v. 4, n. 4, 2018. Disponível em: <<https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/10071>.> Acesso em: 22 março de 2023.

NANDE, V. S., BARABDE, U. U., MORKHADE, D. M., PATIL, A. T., JOSHI, S. B. Sustained release microspheres of diclofenac sodium using pegylted rosin derivatives. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, p. 1090-1100, 2007.

OLIVEIRA, G.G.G. Desenvolvimento e avaliação de formulações para cápsulas gelatinosas duras. 2005. **Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2005. doi:10.11606/D.9.2017.tde-20122017-143742. Acesso em: 13 de novembro de 2023.

SADEGHI, F., FORD, J. L., SIAHBOOMI, A. R. The influence of drug type on the release profiles from surelease-coated pellets. **Int J Pharm**, v. 254, p. 123-125, 2003.

SANTANA, J. L. U.; FREITAS, L. A.R. Controle de qualidade de cápsulas gastrorresistentes manipuladas contendo diclofenaco sódico 50mg. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 30-34, 2016. DOI: 10.25061/2527-2675/ReBraM/2016.v19i1.366. Disponível em: <<https://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/366>> Acesso em: 17 maio. 2023.

SANTOS, H. M.M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E.T.; SOUSA, J. J. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Rev. Bras. Cienc. Farm. Braz. J. Pharm. Sci.** vol. 40, n. 4, out./dez., 2004. Coimbra, Portugal. Disponível: <<https://www.scielo.br/j/rbcf/a/YdYjKDwhcTHQxNyRCGG6hxz/?lang=pt&format=html>>. Acesso: 15 de maio de 2023.

SEITZ, J. A., MEHTA, S. P., YEAGER, J. L. Tablet Coating, in: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. The theory and practice of industrial pharmacy. 3.ed., Philadelphia, 1986.

SILVA, L. O.; SILVA, R.L. Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogi Guaçu, SP. **FOCO: caderno de estudos e pesquisas**, n. 7, 2016. Disponível: <<http://www.revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/view/56/54>> Acesso: 17 de maio de 2023.

SOARES, G.F.B; TOMÉ, F.A. Técnica de preparação e determinação do peso médio de cápsulas. **Revista AFARGS**. Porto Alegre: n.8.p. 16-18. Set-dez/2000.