



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ÁQUILA PRISCILLA FERREIRA DE MENDONÇA

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS:

Aplicação de Técnicas de Análise Térmica e Espectroscopia de Infravermelho por
Transformada de Fourier (FTIR)

RECIFE

2024

ÁQUILA PRISCILLA FERREIRA DE MENDONÇA

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS:

Aplicação de Técnicas de Análise Térmica e Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Disciplina de TCC 2 como requisito para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientadora: Prof. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva

Coorientadora: Msc. Maria José Cristiane da Silva

RECIFE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Mendonça, Áquila Priscilla Ferreira de.

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES DE INSUMOS

FARMACÊUTICOS: Aplicação de Técnicas de Análise Térmica e
Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) / Áquila
Priscilla Ferreira de Mendonça. - Recife, 2024.

52p. : il., tab.

Orientador(a): Rosali Maria Ferreira da Silva

Coorientador(a): Maria José Cristiane da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia Magistral. 2. Caracterização de matérias-primas. 3. Controle de
qualidade farmacêutico. 4. Análises Térmicas. 5. Espectroscopia de
Infravermelho. I. Silva, Rosali Maria Ferreira da . (Orientação). II. Silva, Maria
José Cristiane da . (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

ÁQUILA PRISCILLA FERREIRA DE MENDONÇA

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS:

Aplicação de Técnicas de Análise Térmica e Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 22/10/2024

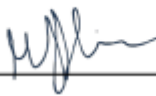
BANCA EXAMINADORA

Assinado eletronicamente

Profª. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva (Orientadora)
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Pernambuco



Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria (Examinador)
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Pernambuco



Prof. Msc. Maria Joanellys dos Santos Lima (Examinador)
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Pernambuco

*“A vovó Cecília e vovô Coelhinho, que mesmo
diante das suas lutas, nunca deixaram de orar
e torcer por mim. Dedico.”*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua infinita graça e bondade, por todos os dias me dar um motivo para “sê valente”.

Aos meus avós Cecília e Manoel Coelho, por todo cuidado e amor que tiveram comigo desde o dia em que nasci;

Aos meus pais, Adriana e Josué, por nutrir e mostrar o caminho, sendo meu ponto de proteção;

Às minhas irmãs, Julianne e Áksa, por serem as melhores amigas que eu poderia ter, por partilharem e incentivarem os meus sonhos, por serem fonte de força e cuidado;

À minha família, minhas tias Adria e Aureliana, minha prima Maria e Neno, por estarem aqui sempre que preciso;

À minha duplinha, Heloísa, por ser a melhor pessoa e o melhor presente que a UFPE me deu;

À Mariana, Euda, Karlle, Stefany, Nayara e Alex, vocês são fonte de inspiração e admiração, o curso jamais seria o mesmo sem ter vocês para partilhar os dias e a alegria de a cada final de semestre alcançar nossa meta e nos tornamos o que somos hoje, 100% farmacêuticas;

À Josenilda, minha dupla de IC (de laboratório diferente), por todas as lutas vencidas e risadas garantidas. À Dayanne e Maria, por serem sempre um ponto de apoio e amizade;

À minha orientadora, Professora Rosali, por ter me aceitado e concedido a oportunidade de realizar as Iniciações Científicas, por acreditar em mim, por ser fonte de empatia e também de inspiração, por toda paciência e por cada conselho;

À Cristiane, por ser a melhor coorientadora tanto de IC quanto do TCC, por todo suporte, paciência, ensinamentos, por trazer leveza em dias turbulentos, por ser uma amiga maravilhosa;

Aos amigos que ganhei no LTM, Amanda Correia, Ana Vithória, Lucas Santos e Kaio Freitas, por todo suporte e acolhimento, por dividirem os dias difíceis e alegres no laboratório;

A Lourenço Freitas, por estar sempre disposto a ensinar e ajudar, incluindo o auxílio para a realização das análises que culminou neste trabalho;

Aos meus preceptores de estágio, por toda receptividade por onde passei, em especial aos profissionais da Policlínica Arnaldo Marques, os Farmacêuticos Hellencléia, Albérico e Elcione, por proporcionarem um novo olhar acerca da Farmácia Hospitalar. Aos queridos da DIPRA/CRCN, Joab, João, Katya, Taciana e Elias, por todo acolhimento;

Aos profissionais do LAC/HMAR, por todos os ensinamentos e acolhimento, por mudarem a visão que eu tinha sobre as Análises Clínicas, vocês me proporcionaram uma das melhores experiências de estágio que tive;

Às minhas duplas de estágio, Mayara, por todo cuidado e atenção, não apenas no estágio, mas durante toda a graduação e, fora dela também. Ao Michael, por toda parceria. À Amanda, por toda amizade e por cada incentivo. À Lavínia e à Fabrícia, por toda atenção e por dividir as lutas com o TCC. Ao Luan, que não foi propriamente dupla de estágio, mas que se tornou um amigo querido;

Aos amigos que fiz ao longo do percurso e que sempre torceram e me incentivaram Maria Vanessa, Izabella, Manoela e Sabrina (minhas meninas), Saunay Coutinho, Geisa Freitas, Débora Lorrane e Emerson Felipe, por mesmo de longe procurarem se fazer presente;

À Noelia Franco, minha “mãe” científica, minha primeira orientadora e amiga, por sempre me incentivar e torcer por mim, por todo cuidado e atenção;

Aos professores que tive durante todo o percurso, sem vocês não seria possível chegar aqui, gratidão por escolherem o caminho da educação.

Muito obrigada!

“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”.

Josué 1:9

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.

Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”

(Marthin Luther King)

RESUMO

Os medicamentos magistrais são extremamente relevantes, por possibilitarem a personalização de doses e formulações, de modo a atender às necessidades específicas de cada paciente. Nesse sentido, os avanços tecnológicos, científicos e regulatórios, obtidos ao longo dos séculos, tornaram a busca pela qualidade e padronização dos processos importantes pilares na produção destes medicamentos. Dentro da cadeia produtiva, a etapa de qualificação dos fornecedores de matérias primas (MPs), que é regulamentada pela RDC Nº 67, de 8 de Outubro de 2007, faz-se fundamental para garantir uma maior confiabilidade, eficácia e segurança do produto final. Apesar destas regulamentações auxiliarem na obtenção de maior qualidade para estes produtos farmacêuticos, o cumprimento de suas exigências não é totalmente garantido uma vez que, apesar dos laudos fornecidos pelos fornecedores, podem ocorrer desvios e perdas de matérias-primas durante a manipulação, além da contaminação ao longo do processo, fazendo-se necessária a confirmação de pureza das MPs. Diante deste contexto, este trabalho teve como objetivo analisar a qualificação dos fornecedores dessas MPs, enfatizando a importância de suas caracterizações. Neste estudo, foram analisados insumos de uso frequente no cotidiano de Farmácias Magistrais e que estão sujeitos a alterações ou instabilidades, sendo eles: o ácido hialurônico, o cetoconazol, a hidroquinona e a papaína. As amostras foram obtidas através de duas Farmácias de Manipulação da Região Metropolitana do Recife - PE, entre os meses de fevereiro e março de 2024, e os fornecedores foram descritos como: “A”, “B”, “C”, “D”, “E”, “F” e “G”. Os ensaios de caracterização ocorreram por meio das técnicas: Calorimetria Exploratória Diferencial, Análise Termogravimétrica e Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier. Os resultados apontaram que algumas amostras podem conter presença de impurezas. Dentre os insumos analisados, as amostras de papaína apresentaram resultados distintos nas curvas calorimétricas, termogramas e espectros de FTIR corroborando para a indicação de impurezas ou modificações estruturais. Para as amostras de ácido hialurônico, cetoconazol e hidroquinona os resultados indicaram a pureza dos insumos. Dessa forma, destaca-se portanto, a necessidade de realização do controle físico-químico dos insumos farmacêuticos ativos destinados à manipulação, não confiando apenas nos laudos dos fornecedores, atribuindo os testes necessários para confirmação das respectivas purezas.

Palavras-Chave: Calorimetria Exploratória Diferencial. Caracterização. Controle de Qualidade. Farmácia Magistral. Espectroscopia no Infravermelho. Termogravimetria.

ABSTRACT

Compounded medications are extremely relevant as they allow for the customization of doses and formulations to meet the specific needs of each patient. In this regard, technological, scientific, and regulatory advancements made over the centuries have made the pursuit of quality and standardization of processes important pillars in the production of these medications. Within the production chain, the qualification stage of raw material suppliers, regulated by RDC N° 67 of October 8, 2007, is essential to ensure greater reliability, efficacy, and safety of the final product. Although these regulations help achieve higher quality for these pharmaceutical products, compliance with their requirements is not completely guaranteed, since, despite the reports provided by suppliers, deviations and losses of raw materials can occur during manipulation, as well as contamination throughout the process, necessitating the confirmation of the purity of the raw materials. In this context, this study aimed to analyze the qualification of suppliers of these raw materials, emphasizing the importance of their characterization. In this study, frequently used inputs in the daily operations of Compounding Pharmacies were analyzed, which are subject to changes or instabilities, including: hyaluronic acid, ketoconazole, hydroquinone, and papain. Samples were obtained from two Compounding Pharmacies in the Metropolitan Region of Recife - PE, between February and March 2024, and the suppliers were described as: "A," "B," "C," "D," "E," "F," and "G." The characterization tests were conducted using the following techniques: Differential Scanning Calorimetry, Thermogravimetric Analysis, and Fourier Transform Infrared Spectroscopy. The results indicated that some samples may contain impurities. Among the analyzed inputs, the papain samples showed distinct results in the calorimetric curves, thermograms, and FTIR spectra, indicating the presence of impurities or structural modifications. For the hyaluronic acid, ketoconazole, and hydroquinone samples, the results indicated the purity of the inputs. Thus, there is a need for conducting physical-chemical control of the active pharmaceutical ingredients intended for manipulation, not solely relying on the suppliers' reports, and performing the necessary tests to confirm their respective purities.

Keywords: Characterization. Compounding Pharmacy. Differential Scanning Calorimetry. Infrared Spectroscopy. Quality Control. Thermogravimetry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Estrutura Química do Ácido Hialurônico.	22
Figura 2 –	Estrutura química do cetoconazol.	23
Figura 3 –	Estrutura química da hidroquinona.	24
Figura 4 –	Estrutura Tridimensional da Papaína. Indicação do sítio ativo pela seta azul, localizado entre os domínios L e R.	25
Figura 5 –	Curvas de DSC e TG do Ácido Hialurônico D	29
Figura 6 –	Curvas de DSC e TG do Ácido Hialurônico E	30
Figura 7 –	Curvas de DSC e TG do Ácido Hialurônico F	30
Figura 8 –	Curvas de DSC e TG do Cetoconazol A	31
Figura 9 –	Curvas de DSC e TG do Cetoconazol B	31
Figura 10 –	Curvas de DSC e TG da Hidroquinona A	32
Figura 11 –	Curvas de DSC e TG da Hidroquinona B	33
Figura 12 –	Curvas de DSC e TG da Papaína B	34
Figura 13 –	Curvas de DSC e TG da Papaína C	35
Figura 14 –	Curvas de DSC e TG da Papaína G	35
Figura 15 –	Espectros de FTIR do Ácido Hialurônico Fornecedor D	36
Figura 16 –	Espectros de FTIR do Ácido Hialurônico Fornecedor E	37
Figura 17 –	Espectros de FTIR do Ácido Hialurônico Fornecedor F	37
Figura 18 –	Espectros de FTIR do Cetoconazol Fornecedor A	39
Figura 19 –	Espectros de FTIR do Cetoconazol Fornecedor B	39
Figura 20 –	Espectros de FTIR da Hidroquinona Fornecedor A	41
Figura 21 –	Espectros de FTIR da Hidroquinona Fornecedor B	41
Figura 22 –	Espectros de FTIR da Papaína Fornecedor B	43
Figura 23 –	Espectros de FTIR da Papaína Fornecedor C	44
Figura 24 –	Espectros de FTIR da Papaína Fornecedor G	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de insumos farmacêuticos, fornecedores, lotes, datas de validade e fabricação.	27
Tabela 2 – Eventos Térmicos das Amostras obtidos por DSC	29
Tabela 3 – Eventos Térmicos das Amostras obtidos por DSC	31
Tabela 4 – Eventos Térmicos das Amostras obtidos por DSC	32
Tabela 5 – Eventos Térmicos das Amostras obtidos por DSC	34
Tabela 6 – Picos de Absorção dos Grupos Funcionais das Amostras de AH	36
Picos de Absorção dos Grupos Funcionais das Amostras de	38
Tabela 7 – Cetoconazol	
Picos de Absorção dos Grupos Funcionais das Amostras de	40
Tabela 8 – Hidroquinona	
Picos de Absorção dos Grupos Funcionais das Amostras de	43
Tabela 9 – Papaína	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	Ácido Hialurônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPMF	Boas Práticas de Manipulação em Farmácias
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
IV-TF	Espectrômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier
TGA	Análise Termogravimétrica
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Objetivos	17
1.1.1. Objetivo Geral	17
1.1.2. Objetivos Específicos	17
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1. Panorama Histórico das Farmácias Magistrais	18
2.2. Atuação das Farmácias Magistrais no Mercado Brasileiro e Aspectos Regulatórios	19
2.3. Fornecedores de Matérias Primas para Farmácias Magistrais	20
2.4. Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais	21
2.5. Informações Gerais sobre os Insumos Empregados nesse Estudo	22
2.5.1. Ácido Hialurônico	22
2.5.2. Cetoconazol	23
2.5.3. Hidroquinona	23
2.5.4. Papaína	25
3. MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1. Obtenção das Amostras	26
3.2. Métodos	26
3.2.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	26
3.2.2. Análise Termogravimétrica (TGA)	29
3.2.3. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1. Análises Térmicas para Caracterização dos Insumos Farmacêuticos	29
4.1.1. Ácido Hialurônico	29
4.1.2. Cetoconazol	31
4.1.3. Hidroquinona	33
4.1.4. Papaína	34
4.2. Caracterização por FTIR	36
4.2.1. Ácido Hialurônico	36
4.2.2. Cetoconazol	39
4.2.3. Hidroquinona	41
4.2.4. Papaína	43
5. CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	49

1. INTRODUÇÃO

Desde tempos remotos, a espécie humana utiliza substâncias naturais em suas formas brutas, como vegetais, minerais ou produtos de origem animal, com base nos conhecimentos construídos das primeiras civilizações, para diversas finalidades incluindo uso medicinal, religioso, estético e como forma de comunicação e proteção (Viegas; Bolzani; Barreiro, 2006). Neste cenário, a utilização e a manipulação destas matérias-primas era realizada de maneira rudimentar, levando em conta as limitações tecnológicas da época. Considerando um pulo temporal para o século X em diante, com o surgimento das boticas e, posteriormente, a industrialização do século XX, as investigações científicas passaram a ter como objetivo o aprimoramento das práticas farmacêuticas, transicionando do conhecimento empírico para a busca por novas formas farmacêuticas para aumento da eficácia dos medicamentos, além da padronização dos procedimentos, como forma de garantir maior segurança e qualidade dos produtos oferecidos para os pacientes (Oliveira, 2009; Viegas; Bolzani; Barreiro, 2006).

Na contemporaneidade, a busca por formas farmacêuticas individualizadas atraiu visibilidade por propiciar diversos benefícios, como facilidade na manipulação, na posologia, possibilidade de escolha da forma farmacêutica, reformulação de medicamentos descontinuados por laboratórios, além de promover o perfil multiprofissional e a relação médico-paciente-farmacêutico, favorecendo a terapêutica do paciente. Atribui-se ainda outros benefícios como diminuição da automedicação, uma vez que os medicamentos manipulados são prescritos por profissionais habilitados e apresentam, além da composição e forma farmacêutica, a duração do tratamento (Markman *et al.*, 2009).

Nesse âmbito, a escolha de fornecedores de matérias-primas se tornou fundamental em toda cadeia produtiva de uma forma farmacêutica, como garantia de confiabilidade, eficácia e segurança, pois a procedência e características destes insumos afetam a qualidade do produto final (Silva Petroceli; Baiense, 2023; Ferraz; Silva, 2008). Neste processo, faz-se então necessária a qualificação desses fornecedores, que é regulamentada pela RDC Nº 67, de 8 de Outubro de 2007 e complementada através da RDC Nº 87, de 21 de Novembro de 2008, ambas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com a finalidade de minimizar os riscos advindos de matérias-primas adulteradas ou com qualidade diminuída (Brasil, 2007; 2008).

A partir da RDC 67/2007, a ANVISA preconiza as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano, destacando-se a variedade de desafios que as Farmácias Magistrais podem enfrentar devido às variações de qualidade e falta de

controle da origem dos insumos farmacêuticos (Brasil, 2007). Atrélado a esses fatores, outros obstáculos são sinalizados por farmacêuticos magistrais, como dificuldade de adequação às determinações legais, alto custo de aquisição e manutenção de equipamentos para realização das análises exigidas, complexidade de alguns testes farmacopeicos, manutenção de áreas físicas, contratação de técnicos especializados e desvalorização do setor magistral, elevado número de exigências e laudos incompletos dos fornecedores (Silva Petroceli; Baiense, 2023; Ferraz; Silva, 2008; Martinelli *et al.*, 2005). Nesse contexto, a agência reguladora do país buscou implementar uma avaliação criteriosa aos fornecedores.

Entretanto, as regulamentações impostas pela ANVISA, para o controle de qualidade de matérias-primas, não garantem o cumprimento das exigências. Dado que, mesmo com laudos dos fornecedores, desvios e perdas de matérias-primas podem ocorrer durante a manipulação, acarretando em danos ao tratamento dos pacientes. O preparo artesanal também pode ser sugestivo a fontes de contaminação. Já que são necessárias menores quantidades para a manipulação, as matérias-primas são fornecidas de forma fracionada, viabilizando a introdução de contaminantes pelo ar, funcionários, água, infraestrutura, materiais e equipamentos utilizados (Rafael; Rego, 2024; Ramos *et al.*, 2021).

Assim, surge a questão central: Como a qualificação dos fornecedores impacta a qualidade do produto final manipulado? Isto posto, este estudo justifica-se pela importância de realizar ensaios de caracterização dos insumos farmacêuticos, como forma de confirmar as respectivas purezas, procedimento fundamental de avaliação para assegurar a qualidade dos produtos e garantir a conformidade com as normas sanitárias, além de proporcionar maior segurança ao paciente.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo Geral

Realizar a qualificação dos fornecedores de insumos farmacêuticos ativos, através de caracterização térmica e Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) de matérias-primas obtidas de Farmácias de Manipulação da Região Metropolitana do Recife - PE.

1.1.2. Objetivos Específicos

- Respalidar os laudos dos fornecedores de insumos farmacêuticos ativos;

- Obter curvas calorimétricas, termogramas e espectros de infravermelho dos insumos analisados;
- Avaliar o perfil dos insumos utilizados e confirmar a pureza dessas matérias-primas, a partir das análises realizadas;
- Ressaltar a importância da caracterização das matérias-primas, para obter produtos de qualidade na farmácia de manipulação.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Panorama Histórico das Farmácias Magistrais

No Antigo Egito, já foram identificadas escrituras como o Papiro Ebers (2500 a.C.), um dos mais antigos tratados médicos conhecidos que descreve patologias e fórmulas medicamentosas, os egípcios também se destacaram com práticas higiênicas e cosméticas. Na Grécia Antiga, a partir de Hipócrates (460 - 377 a.C.), conhecido como Pai da Medicina, teve início a teoria da patologia geral, que considerava os humores (líquidos) a principal causa das doenças e como forma de tratamento eliminar os humores em excesso era indicado sendo empregados, por exemplo, diuréticos como melão e pepino. O trabalho do médico Pedânio Dioscórides (40-90 d.C) com a farmacologia se tornou conhecido sendo descrito em uma coleção de óleos, bebidas e unguentos. Com Cláudio Galeno (130 -200 d.C), considerado o Pai da Farmácia, os tratados escritos, prescrições ou preparações galênicas são conhecidos até os dias de hoje (Dias, 2005; Frias, 2005; Pita, 2000; Veiga Junior *et al.*, 2005).

No Brasil, as farmácias magistrais possuem atuação significativa no mercado de medicamentos. Após a fundação da Companhia de Jesus, em 1540, os jesuítas implantaram as “boticas”, onde eram produzidos e vendidos medicamentos. As boticas eram compostas por uma loja e uma oficina, onde os medicamentos eram manipulados pelos padres boticários, que também eram responsáveis por sua distribuição para população (Leite, 2022). O ensino da farmácia teve início com a chegada da família real ao Brasil, em 1824. Todavia, o processo de transição das boticas para a farmácia, que detinha um farmacêutico formado em sua direção, foi demorado. Isso porque para a população e os legisladores não havia diferenças significativas na atuação e apenas após 1886 o farmacêutico consolidou exclusivamente o espaço na produção de medicamentos (Pereira, 2011). A partir de 1980, a farmácia magistral engatou a sua expansão no território brasileiro, após sofrer uma decaída no mercado, em meados de 1950 e pós Segunda Guerra Mundial, com o início da industrialização em massa no país e a chegada das multinacionais. As áreas de atuação se voltavam, principalmente, para

dermatologia e homeopatia. Mais adiante, os medicamentos alopáticos ganharam espaço na produção, contribuindo para a demanda da população (Ribeiro, 2002). Assim também, a ciência e a tecnologia farmacêutica ganharam espaço, sempre em busca da personalização, da dose correta e da forma farmacêutica mais satisfatória ao paciente (Pirez; Chicoourel, 2018).

2.2. Atuação das Farmácias Magistrais no Mercado Brasileiro e Aspectos Regulatórios

A legislação brasileira define manipulação como “conjunto de operações farmacotécnicas, com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais farmacêuticas para uso humano” (Brasil, 2007). Sendo assim, se destacam por permitir a individualização da prescrição médica, promovendo a manipulação de formas farmacêuticas que atendam a necessidade do paciente. Dessa forma, a farmácia magistral busca trabalhar em conjunto com médicos, para adequar o uso pertinente de cada princípio ativo, reforçando a tríade médico-paciente-farmacêutico. Essa interdisciplinaridade entre profissionais, farmacêuticos e médicos, favorece a adaptação das formulações, que atendam a necessidade única e individual do paciente (Allen, 2006; Miguel *et al.*, 2002).

O mercado das farmácias de manipulação é dinâmico, é um setor que cresceu positivamente, na contramão da economia brasileira. Segundo a Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais - Anfarmag, esse aumento é visível, a partir de 2019 notou-se um potencial crescimento do setor magistral no país, tendo evolução maior entre 2020 e 2021, no qual, ocorreu um aumento da procura por produtos de forma on-line, em decorrência da vivência durante a pandemia da COVID-19. A partir de 2022, esse desenvolvimento se estabilizou, mas percebeu-se que as regiões Norte e Nordeste apresentaram disposição para novos investimentos na área. Entre os anos de 2019 a 2023, o fortalecimento geral no país foi de 9,7%, enquanto que nas regiões Norte e Nordeste, esse avanço foi de 26,9% e 47%, respectivamente (Anfarmag, 2024).

Com o aumento da participação do setor magistral no Brasil, observou-se a necessidade de regulamentar a prática do segmento no país, sendo publicada a primeira legislação da ANVISA, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 33, de 19 de abril de 2000, instituindo as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia - BPMF (Brasil, 2000). Essa resolução foi alterada anos depois por meio da RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em Farmácia (Brasil, 2007). A RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008 (Brasil,

2008), juntamente a RDC nº 21, de 20 de maio de 2009, trouxeram novas alterações a RDC 67/2007 (Brasil, 2009).

2.3. Fornecedores de Matérias Primas para Farmácias Magistrais

Os fornecedores de matérias-primas, no contexto das farmácias magistrais, desempenham um importante papel fornecendo os insumos necessários para a formulação de um produto final que seja seguro e eficaz (Madureira, 2017). Em um cenário de crescente competitividade e necessidade de melhoria contínua, é relevante avaliar criteriosamente a capacidade desses fornecedores em aspectos ligados à produção, administração, financeiro e mercadológico (Santin; Cavalcanti, 2004). A qualificação desses fornecedores, auxilia na aquisição de matérias-primas com maior grau de pureza, livres de adulterações e variações indesejadas, assegurando maior qualidade e auxiliando na redução de retrabalhos, na construção de relações comerciais mais sólidas, maior benefício para o paciente e conformidade com as legislações vigentes (Santin; Cavalcanti, 2004; Madureira, 2017).

Desenvolver e aplicar medidas de controle de riscos sanitários deve estar dentro dos requisitos para atuação da farmácia magistral no mercado. Como forma de minimização de riscos, pode-se destacar a qualificação de fornecedores de insumos, fundamental para a rastreabilidade da matéria-prima. Qualificar fornecedores significa produzir informações a nível de adequação aos efeitos e custos, favorecendo a tomada de decisões e eliminação de desperdícios com produtos inadequados (Guimarães, 2011).

O processo de qualificação dos fabricantes deve abranger alguns critérios e além de ser realizado anualmente. A implantação do sistema de qualificação os parâmetros devem abarcar a qualidade de insumos farmacêuticos, materiais de embalagem e rotulagem. Com base na RDC nº 204, 14 de Novembro de 2006, os requisitos para a qualificação de fornecedores devem contemplar toda a cadeia de insumos farmacêuticos desde a fabricação até a distribuição. Além dessas avaliações, os fabricantes devem comprovar a regularidade de funcionamento e o cumprimento das Boas Práticas exigidas pela ANVISA. É atribuído ainda que a adesão das matérias-primas deve ser documentada e registrada, também deve conter o certificado de análise do fabricante e, passar por quarentena e inspeção até serem aprovadas para uso (Brasil, 2006).

Como alterações a RDC 204/2006 foram aprovadas a RDC nº 32, de 10 de Agosto de 2010, que altera dispositivos do Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos (Brasil, 2010). Dez anos depois foi aprovada a

Instrução Normativa - IN nº 62, de 16 de Junho de 2020, que detalha as diretrizes de qualificação de fornecedores previstas no item 7.2 do Anexo da RDC 204/2010 (Brasil, 2020).

2.4. Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais

As Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF) estão dentro dos requisitos para qualificação de fornecedores, corresponde a um conjunto de regras e procedimentos que devem ser seguidos na fabricação dos medicamentos (Gennaro, 2004). As BPMF abrange todos os elementos da produção, incluindo equipamentos, instalações e processos de higienização, sendo fundamental para a qualidade do produto final. Segundo a RDC 67/2007, as BPMF tem como objetivo, assegurar que os produtos manipulados tenham padrões apropriados para o uso pretendido e requerido na prescrição. Outrossim, as farmácias magistrais devem conter um Manual de Boas Práticas e fornecer treinamentos para equipe de trabalho. Também deve garantir que a manipulação, conservação e dispensação de preparações magistrais, oficinais e aquisição de materiais de embalagem sejam conduzidas de forma assertiva e que garantam a qualidade (Brasil, 2007).

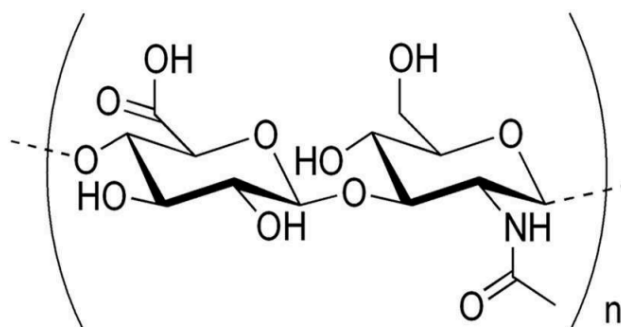
Seguindo as especificações propostas pela RDC 67/2007, publicada pela ANVISA, o controle de qualidade das matérias-primas é uma etapa fundamental do processo de produção de medicamentos manipulados, pois assegura que os insumos a serem utilizados atendam aos padrões de segurança, qualidade e eficácia. Assim, uma inspeção inicial deve ser realizada durante o recebimento para avaliar a integridade e informações rotuladas, bem como a análise de características organolépticas, solubilidade, pH, peso, volume, ponto de fusão, densidade e a avaliação do laudo de análise emitida pelo fabricante/fornecedor. Ademais, para matérias-primas de origem vegetal, a resolução propõe além de testes para determinação das características organolépticas, testes para determinação de materiais estranhos, pesquisa de contaminantes microbiológicos, determinação de umidade e cinzas totais (Brasil, 2007). Testes simples qualitativos ou quantitativos destes insumos, são muito úteis para detectar alterações, adulterações ou erros de isolamento por parte dos fornecedores (Silva Petroceli; Baiense, 2023). Esta qualificação do fornecedor realizada na própria farmácia ou em laboratórios de controle de qualidade terceirizados, deve-se seguir os ensaios propostos pela Farmacopéia Brasileira, prioritariamente, ou por outras farmacopeias oficiais reconhecidas (Brasil, 2007).

2.5. Informações Gerais sobre os Insumos Empregados nesse Estudo

2.5.1. Ácido Hialurônico

O Ácido Hialurônico (AH) é um polissacarídeo do tipo glicosaminoglicano ou mucopolissacarídeo, apresenta estrutura linear com sequência repetida de dissacarídeos e forma molecular $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$ (Figura 1), ácido D-glicurônico e N-acetilglicosamina, unidos por ligações alternadas do tipo β (1 $\rightarrow$ 3) e β (1 $\rightarrow$ 4) (Boeriu *et al.*, 2013). Esse composto pode ser encontrado naturalmente no corpo humano, no humor vítreo do olho, nas articulações, pele, tecidos como epitelial e outras partes do corpo. Também pode ser encontrado em algumas cápsulas de cepas de *Streptococcus* e sendo obtido biotecnologicamente por processo fermentativo (Kogan *et al.*, 2007).

Figura 1 – Estrutura química do ácido hialurônico.



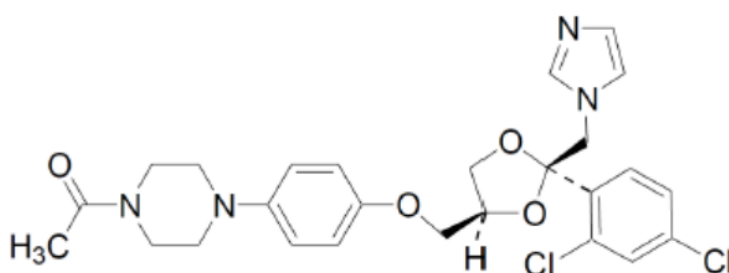
Fonte: Gupta *et al.*, 2019.

No ramo farmacêutico, o emprego do AH é destacado principalmente na área cosmética, sendo encontrado em formas farmacêuticas como cremes, géis e loções. Dentre as propriedades do AH destacam-se a viscoelasticidade, potencial antioxidante, alta capacidade de retenção de umidade, favorecendo o potencial de hidratação, além da manutenção da estrutura tecidual (Gupta *et al.*, 2019). Devido a alta capacidade de retenção de água, pode formar uma estrutura capaz de preencher linhas finas de expressão e rugas, além de atuar no sequestro de radicais livres e aprimorar a proteção da pele frente a raios ultravioletas (Ferreira; Capobianco, 2016).

2.5.2. Cetoconazol

O cetoconazol é um antifúngico sintético pertencente à classe dos imidazóis, tem amplo espectro de atividade, baixa toxicidade bem como têm ação sistêmica e tópica, tornando-se escolha para diversas formas farmacêuticas (Staub *et al.*, 2002). De acordo com a Farmacopéia Brasileira, o composto tem fórmula molecular $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ (Figura 2). Como características, o cetoconazol se apresenta em forma de pó branco-amarelado, fotossensível, solúvel em metanol e clorofórmio, praticamente insolúvel em água (Brasil, 2019).

Figura 2 – Estrutura química do cetoconazol.



Fonte: Lopes, 2019.

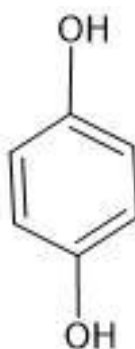
O cetoconazol é empregado para o tratamento de dermatofitoses crônicas, micoses cutâneas e sistêmicas, seu mecanismo de ação é com base na inibição da enzima 14- α demetilase, impedindo a conversão de lanosterol em ergosterol, lipídio envolvido na permeabilidade e fluidez da membrana, como consequência, desfaz a integridade da membrana dos fungos (Kathiravan *et al.*, 2012). Devido ao seu amplo espectro tem ação comprovada frente às cepas de *Candida sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatides*, *Coccidioides immitis*, *Trichophyton sp.*, *Microsporium sp.* e *Cryptococcus neoformans* (Staub *et al.*, 2005). Nas farmácias de manipulação, o cetoconazol pode ser encontrado na forma de xampu, colírios creme e pomadas dermatológicas. Contudo, devido a sua característica fotossensível, as formulações de cetoconazol são propícias a processos de degradação, como oxidação (Staub *et al.*, 2002).

2.5.3. Hidroquinona

A hidroquinona é uma substância encontrada em alimentos, madeiras, chás, óleo cru, cervejas, grãos e alcatrão da hulha. É um composto orgânico aromático, apresenta a fórmula molecular $C_6H_6O_2$, na sua estrutura química (Figura 3) pode ser observado a presença de dois

grupos hidroxilas ligados a um anel benzênico na posição *para* (Clavijo; Comes, 1981; Souza, 2003). É encontrada na forma de cristais brancos e cristalinos, solúveis em água e facilmente solúveis em álcool etílico (Brasil, 2019). É um agente despigmentante da pele, atuando na inibição da tirosinase, principal enzima envolvida na produção de melanina. Assim, a biossíntese da melanina é impedida quando não ocorre a hidroxilação da tirosina em 3,4-dihidroxifenilalanina, reação catalisada pela tirosinase (Oliveira *et al.*, 2004).

Figura 3 – Estrutura química da hidroquinona.



Fonte: *ChemSketch (software)*.

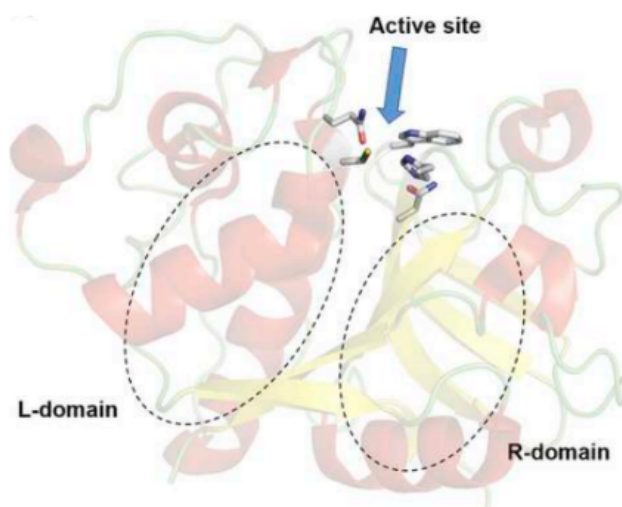
Na indústria cosmética, a hidroquinona é empregada, principalmente, em produtos destinados a preparações dermatológicas clareadores de pele para casos de hiperpigmentação decorrentes de exposição excessiva aos raios ultravioletas, gravidez e uso de contraceptivos, por exemplo. Dentre as aplicações, é utilizada topicamente no tratamento de melasmas, sardas, dermatite de berloque e hiperpigmentação pós-inflamatória (Kato; Souza; Gomes, 2011). As formas farmacêuticas contendo hidroquinona são variadas, a hidroquinona pode ser manipulada como monodroga ou em associação com outros ativos, como ácido retinoico e ácido glicólico, sendo encontrada em formas de géis, cremes e loções (Ferreira; Colbs, 2002).

No entanto, as formulações à base de hidroquinona podem sofrer alterações devido a sua instabilidade, resultando em alteração de cor. Essa mudança na coloração tem como causa a reação de oxidação, que a torna marrom (Su, 1999). Sendo fatores como exposição à luz e ao ar responsáveis pelo processo de transformação da hidroquinona, é importante mantê-la armazenada ao abrigo da luz e em recipientes hermeticamente fechados. Arelado a esses fatores, esse composto aumenta a velocidade de oxidação em pH mais elevado, sendo sua faixa de estabilidade entre 4,5 a 5,0 (Clavijo, 2001; Souza, 2003).

2.5.4. Papaína

A papaína é uma substância proteolítica derivada da *Carica papaya* L., popularmente conhecida como mamoeiro, pertencente à família Caricaceae. Essa enzima é extraída do látex contido nas folhas e frutos imaturos da planta (Borghetti *et al.*, 2016). Na indústria brasileira apresenta aplicação em diversas áreas como a têxtil, alimentícia e farmacêutica. Nessa última, destaca-se o interesse devido a atividades farmacológicas como ação anti-inflamatória, bactericida, bacteriostática, proteolítica e cicatrizante (Pinto *et al.*, 2017). A estrutura tridimensional da papaína (Figura 4) aponta que a cadeia polipeptídica possui dois dobramentos de tamanhos semelhantes, mas conformações distintas, sendo denominados domínios L e R, entre eles forma-se uma fenda, na qual está contida o sítio ativo (Fernández-Lucas; Castañeda e Hormigo, 2017).

Figura 4 – Estrutura Tridimensional da Papaína. Indicação do sítio ativo pela seta azul, localizado entre os domínios L e R.



Fonte: Fernández-Lucas; Castañeda e Hormigo, 2017.

Na indústria farmacêutica, a papaína é utilizada em produtos digestivos e uso tópico como géis, emulsões e cremes para desbridamento de feridas, 10% p/p, e cicatrização de lesões, 2-4% p/p. Na cosmetologia, seu uso se destaca em preparações esfoliantes e agente depilatório (Ribeiro *et al.*, 2015). Sua apresentação magistral é como pó cristalino ou amorfo, branco ou amarelado, higroscópico, com padrão de atividade de 6000U/mg, é solúvel em água e deve ser armazenada ao abrigo da luz e a temperaturas entre 2 - 8°C (Brasil, 2019).

Devido ao seu amplo uso, a qualidade da papaína deve ser confirmada através de laudos dos fornecedores e também das farmácias de manipulação, como caso, sendo necessário avaliar a atividade enzimática, que é essencial para a ação terapêutica, uma vez que, essa ação é conferida a integralidade da estrutura enzimática (Borella; Pádua; Stevanato, 2015). Alguns fatores relacionados a condições de armazenamento como temperatura e umidade relativa do ar, condições de embalagem, como o tipo, visto que materiais metálicos podem provocar oxidação da proteína devem ser considerados, a fim de garantir a eficácia e segurança do produto final.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Obtenção das Amostras

A prioridade de escolha dos insumos utilizados no estudo corresponde a utilização e aplicação recorrente nas Farmácias Magistrais para o desenvolvimento de diversas formulações, como géis, cremes e pomadas. Assim, foram adquiridos através de duas Farmácias de Manipulação da Região Metropolitana do Recife - PE, entre os meses de fevereiro e março de 2024. Para manter a confidencialidade, os fornecedores foram descritos como “A”, “B”, “C”, “D”, “E”, “F” e “G”. Os respectivos lotes, datas de fabricação e validade encontram-se listados na Tabela 1.

3.2. Métodos

3.2.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas calorimétricas foram obtidas no equipamento da marca SHIMADZU (Tokyo-Japão), modelo DSC 60. Em porta-amostras padronizadas de alumínio, foram adicionados cerca de 2,0 mg de massa de cada insumo que, em seguida, foram seladas hermeticamente. Um porta-amostra vazio foi empregado como padrão de referência. Os parâmetros utilizados foram: razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, faixa de temperatura de 30°C a 300°C , e atmosfera do gás nitrogênio, com fluxo de $50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$. Para calibração dos padrões, utilizou-se índio e zinco. A metodologia descrita seguiu as condições de Daniel *et al.* (2015), Nascimento (2021) e Pereira (2022), com algumas modificações.

Tabela 1 – Distribuição de insumos farmacêuticos, com seus respectivos fornecedores, lotes, datas de validade e fabricação.

Insumos	Fornecedor	Lote	Fabricação	Vencimento
Cetoconazol	A	KTN/2110042	01/10/2021	01/09/2026
Hidroquinona	A	255537	19/08/2022	19/08/2025
Papaína (uso oral)	B	B-31/DEC/2022	31/12/2022	30/11/2024
Cetoconazol	B	KTN/2210015	01/10/2022	01/09/2027
Hidroquinona	B	262728	23/06/2023	23/06/2026
Papaína	C	P 212	01/01/2020	31/12/2022
Ácido Hialurônico (Pó)	D	HA2022102231X	20/10/2022	21/10/2025
Ácido Hialurônico (Pó)	E	22103101	31/10/2022	30/10/2025
Ácido Hialurônico (Pó)	F	D102230414	20/04/2023	29/04/2026
Papaína	G	AF41190451	01/05/2019	01/10/2021

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

3.2.2. Análise Termogravimétrica (TGA)

Para obter as curvas termogravimétricas (TG), foi utilizado o equipamento da marca SHIMADZU, modelo DTG-60H acoplado ao aparato DTA-TG. A seguinte condição experimental foi utilizada: temperatura inicial de 30°C e temperatura final de 600 °C.

As massas das amostras adicionadas ao cadinho de platina aberto foi de 5 mg $\pm$ 1 mg, sendo submetidas a uma taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, em atmosfera de nitrogênio inerte, com fluxo de nitrogênio de 50 mL.min⁻¹. As análises termogravimétricas deu-se conforme a metodologia proposta por Daniel *et al.* (2015), Nascimento (2021) e Pereira (2022), com algumas alterações.

3.2.3. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A caracterização espectroscópica dos insumos foi realizada através do Espectrômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier (IV-TF), modelo Spectrum 400 FT-NIR, da marca PerkinElmer. As amostras foram acopladas no porta-amostras do equipamento, até cobrir o espaço central, e foram prensadas até obter a pressão adequada de 100 kgf. Os parâmetros utilizados foram 16 *scans*, resolução de 4 cm⁻¹, e faixa espectral de 4000 - 650 cm⁻¹, à temperatura ambiente. A metodologia empregada seguiu as condições descritas por Daniel *et al.* (2015), Nascimento (2021) e Pereira (2022), com algumas modificações.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Análises Térmicas para Caracterização dos Insumos Farmacêuticos

4.1.1. Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico (AH) é um polímero, e apresenta comportamento de substância altamente higroscópica. Nas amostras dos fornecedores D, E e F (Figuras 5, 6, 7), verificou-se que os picos endotérmicos apareceram alargados ou deslocados, indicando estado de transição vítrea que ocorre quando há mudança nas cadeias poliméricas, passando de um estado mais rígido para mais flexível. Barroso *et al.* (2019) destacam a transição em duas amostras de AH de baixo e alto pesos moleculares com início em 120°C e 134°C, respectivamente. Temperaturas aproximadas podem ser observadas na Tabela 2. Outro aspecto ressaltado por esses autores é que as temperaturas para esse evento dependem da cadeia polimérica. Em casos de polímeros de peso molecular mais elevado, o estado de transição vítrea depende de

mais energia e, conseqüentemente, de temperaturas mais elevadas. Os picos exotérmicos observados nas Figuras 5 e 6, entre 225-280°C, apontam possível degradação do polissacarídeo. Essas características dos resultados de DSC também foram obtidos no estudo de Hussain *et al.* (2022) e Liu *et al.* (2021).

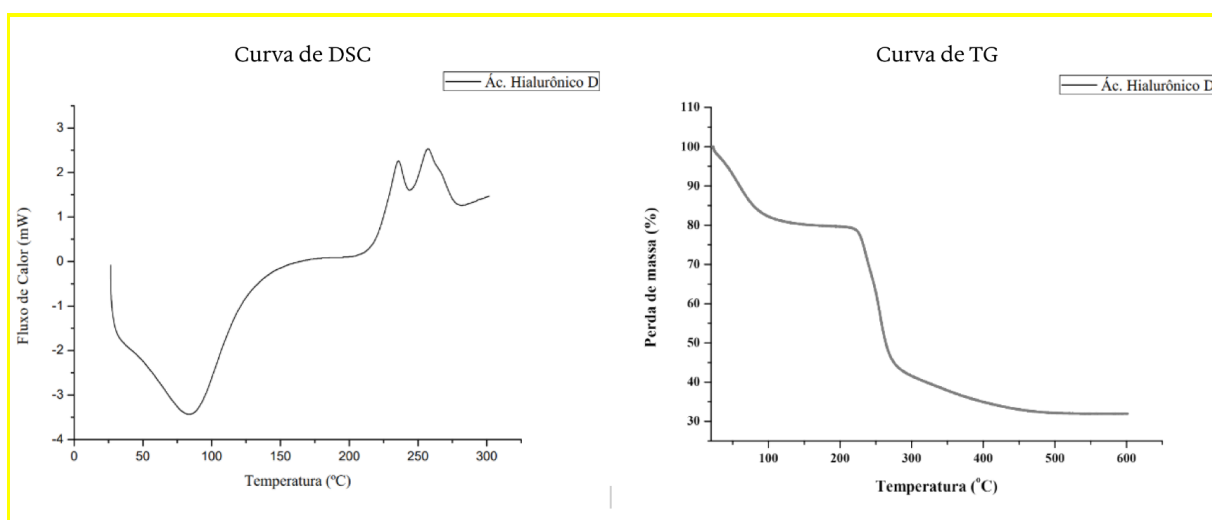
Nos termogramas (Figuras 5, 6, 7), pôde-se observar a perda de massa relativa à evaporação da água (em torno de 20%). Esse evento ocorreu entre 20-150°C. Os estágios de decomposição inicial puderam ser observados a partir de 200°C, evidenciando a perda da estrutura polimérica, confirmando os eventos endotérmicos e exotérmicos, observados na curva de DSC.

Tabela 2 - Eventos Térmicos das Amostras obtidos por DSC.

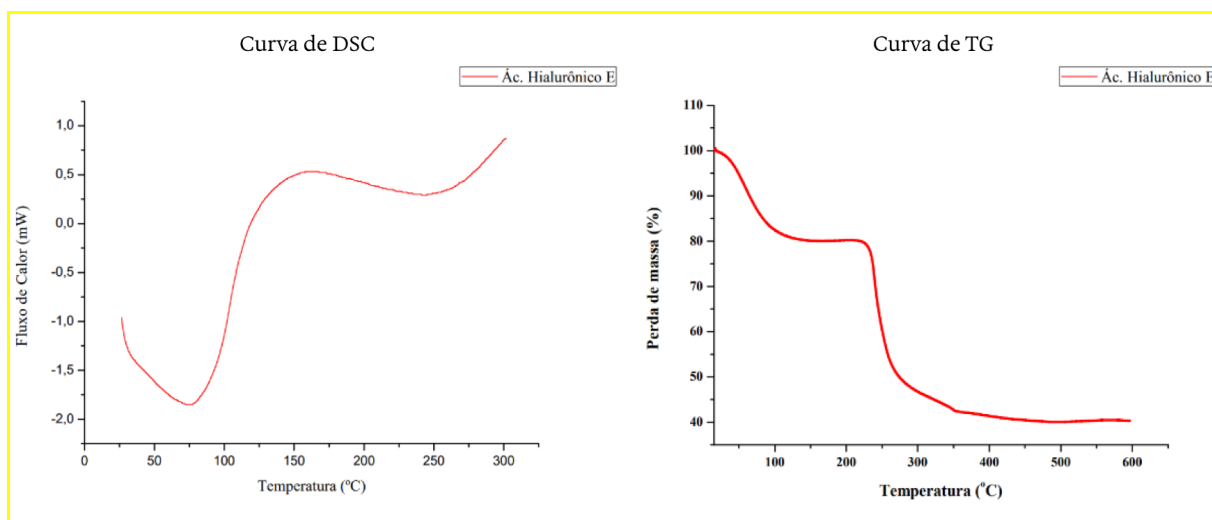
Amostras	T _{onset} (°C)	T _{MidPoint} (°C)
AH D	132,24	163,57
AH E	126,08	99,27
AH F	138,74	110,88

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

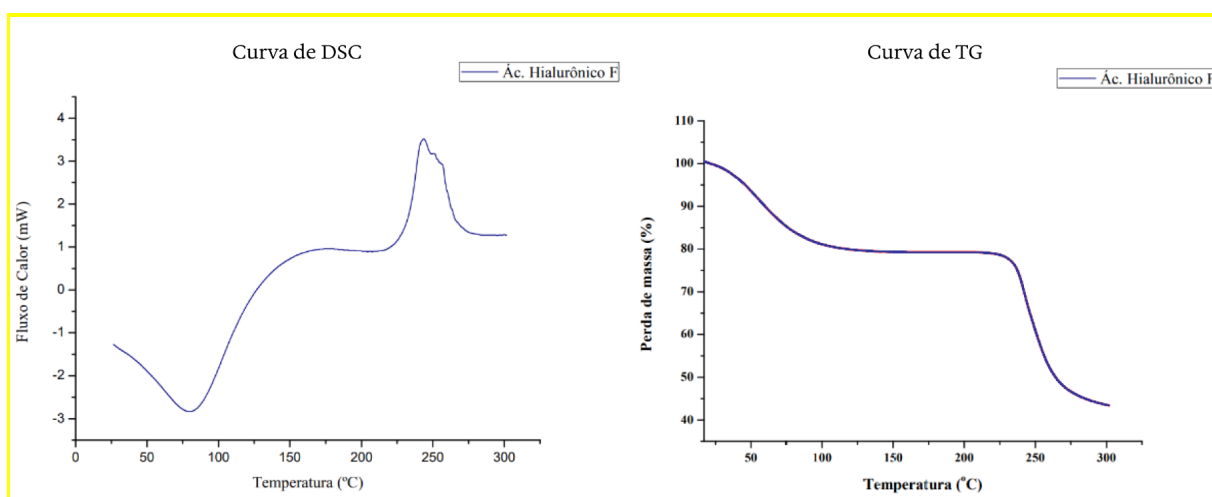
Figura 5 – Curvas de DSC e TG do Ácido Hialurônico D



Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 6 – Curvas de DSC e TG do Ácido Hialurônico E.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 7 – Curvas de DSC e TG do Ácido Hialurônico F.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

4.1.2. Cetoconazol

As Figuras 8 e 9 apresentam as curvas de DSC obtidas para as amostras de cetoconazol dos fornecedores A e B. Foi observado um pico endotérmico, característico da estrutura cristalina do insumo próximo a 152°C. Essas temperaturas podem ser relacionadas ao evento de fusão do cetoconazol, que apresenta faixa de fusão entre 142-152°C. Esse intervalo de temperatura é constatado na literatura, como sugeriram Lopes *et al.* (2020) e Górnaiak *et al.* (2016), indicando a pureza do cetoconazol (Tabela 3).

Os termogramas retratados nas Figura 8 e 9, para a caracterização por TG, demonstram que a perda de massa ocorreu em torno de 320°C, para ambas moléculas. Esse

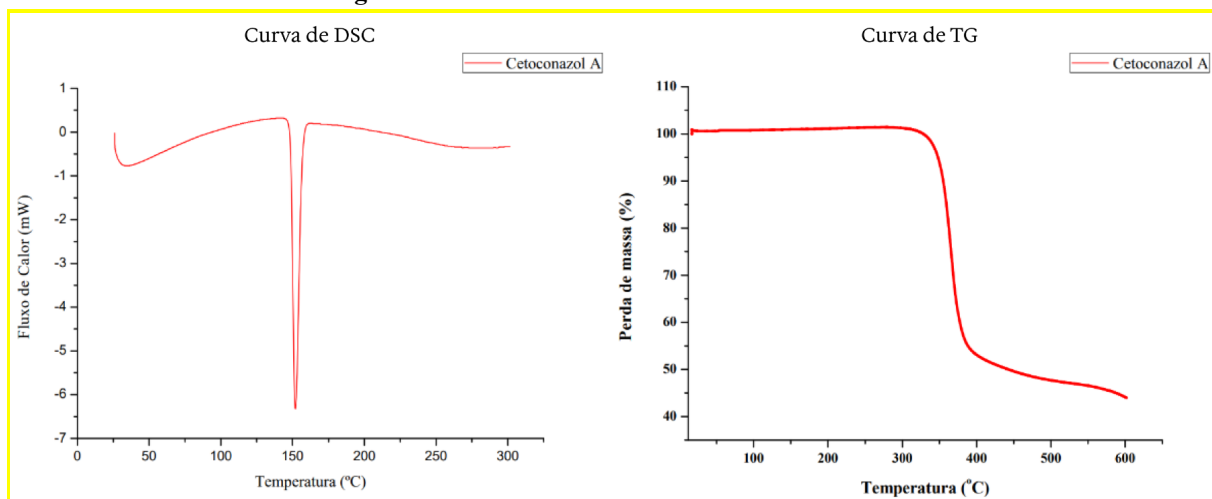
evento pode ser atribuído ao fato de que o cetoconazol não é higroscópico, não havendo evaporação de água.

Tabela 3 - Eventos Térmicos das Amostras obtidos por DSC

Amostras	T_{peak} (°C)	ΔH (J.g ⁻¹)
Cetoconazol A	151,93	-102,96
Cetoconazol B	152,1	-120,86

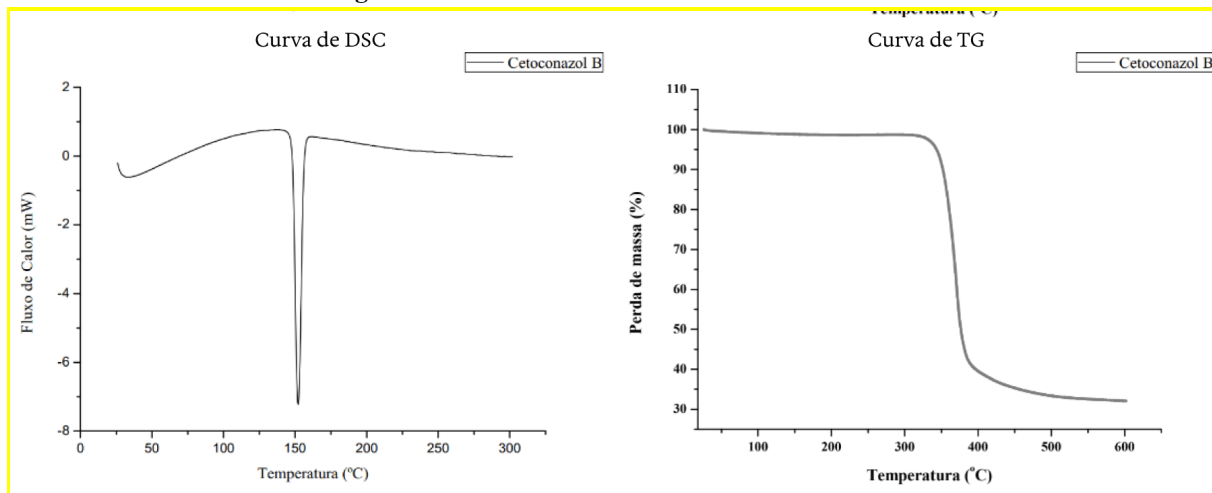
Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 8 – Curvas de DSC e TG do Cetoconazol A.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 9 – Curvas de DSC e TG do Cetoconazol B.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

4.1.3. Hidroquinona

Nas Figuras 10 e 11, estão apresentadas as curvas de DSC das amostras de hidroquinona A e B. Assim, é possível observar dois eventos endotérmicos (Tabela 4). O primeiro corresponde a um pico endotérmico, demonstrado nas duas amostras, entre 170-174°C. A Farmacopeia Brasileira define a faixa de fusão da hidroquinona como 170-171°C (Brasil, 2019). Mendonça *et al.* (2014) verificaram o segundo evento endotérmico (~186°C) em suas análises, correlacionando-os à decomposição térmica. Também é possível visualizar esse evento nas duas amostras de hidroquinona.

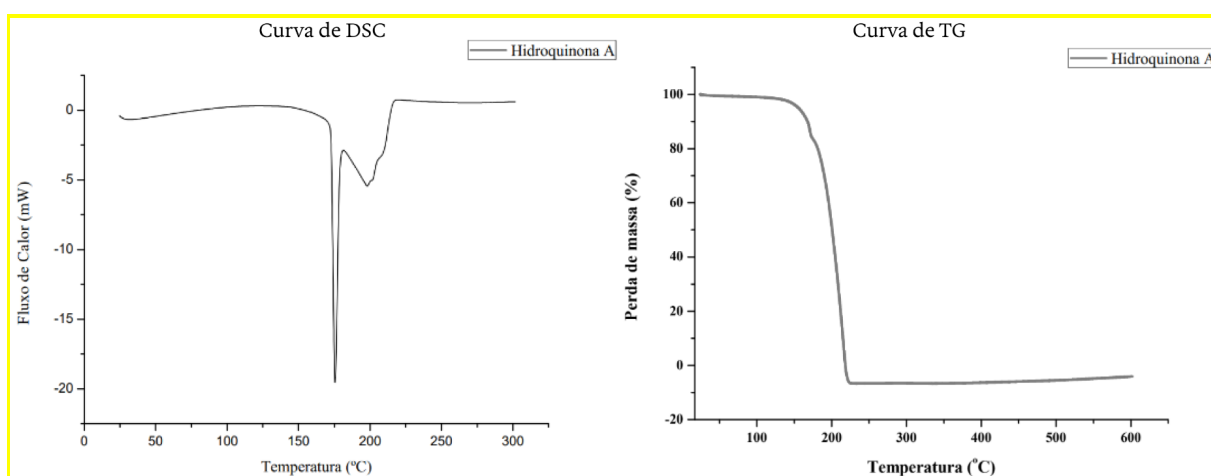
Os termogramas (Figuras 10 e 11) demonstram a rápida perda de massa (em torno de 200-250°C), atribuída à decomposição da molécula com liberação de compostos voláteis, responsável por aproximadamente 98% da massa da amostra. Um estudo realizado por Silva e colaboradores (2022) demonstrou que a perda de massa da hidroquinona foi de 99,91%, à 220°C, esses resultados estão em consonância com os encontrados nas análises realizadas para os fornecedores A e B.

Tabela 4 - Eventos Térmicos das Amostras obtidos por DSC

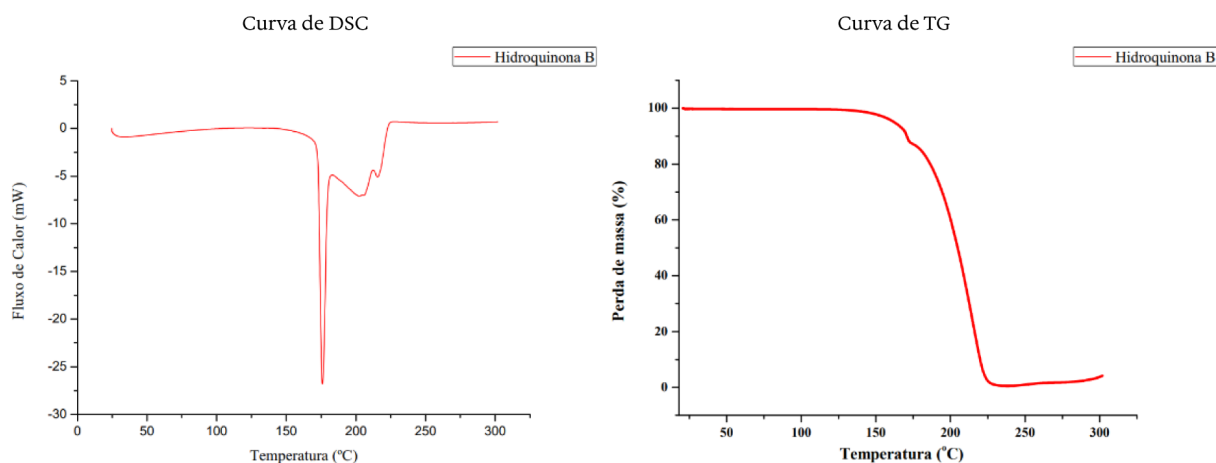
Amostras	T_{peak} (°C)	ΔH (J.g ⁻¹)
Hidroquinona A	175,53	-175,04
Hidroquinona B	176.01	-271,52

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 10 – Curvas de DSC e TG da Hidroquinona A.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 11 – Curvas de DSC e TG da Hidroquinona B.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

4.1.4. Papaína

As curvas de DSC das amostras de papaína estão apresentadas nas Figuras 12, 13 e 14, sendo possível destacar três curvas distintas. De acordo com os estudos de Lima *et al.* (2023) e Moreira Filho *et al.* (2020), o pico endotérmico é constatado a 152,1°C e 161,4°C, respectivamente. A amostra G apresenta o primeiro pico na curva de DSC (Tabela 5) à temperatura semelhante, enquanto que a amostra A apresenta o pico mais deslocado à direita. Para as amostras A e G, destaca-se o aparecimento do segundo pico endotérmico, sugerindo-se a degradação dos componentes orgânicos da proteína. A amostra C não apresenta pico endotérmico. Os eventos apresentados podem ser sugestivos para liberação de moléculas de água (~35-140°C) e decomposição térmica da estrutura da papaína (~175-300°C) (Losito *et al.*, 2021) ou ainda, forma inativa da proteína.

As curvas de TG das amostras de papaína indicam a perda de massa significativa a partir de 200°C, aproximadamente 40%, correlacionada ao segundo evento endotérmico observados na curva calorimétrica do DSC e consequentemente à degradação da estrutura proteica, para as amostras A e G. Para a amostra C podem ser observados três perdas de massa, semelhantes aos apresentados por Losito e colaboradores (2021), o primeiro corresponde a liberação de água (5%), na faixa entre 35-140°C, o segundo e o terceiro eventos correspondem a decomposição térmica da estrutura da papaína, ocorrem entre 140-145°C (60%) e 445-900°C (33%). Liu *et al.* (2017) sugeriu que a perda de massa em 5%, 53% e 70% para as três etapas, respectivamente, além de atribuir o aparecimento do pico endotérmico na curva de DSC a 125-220°C. Os dados apontados no termograma da amostra C demonstram

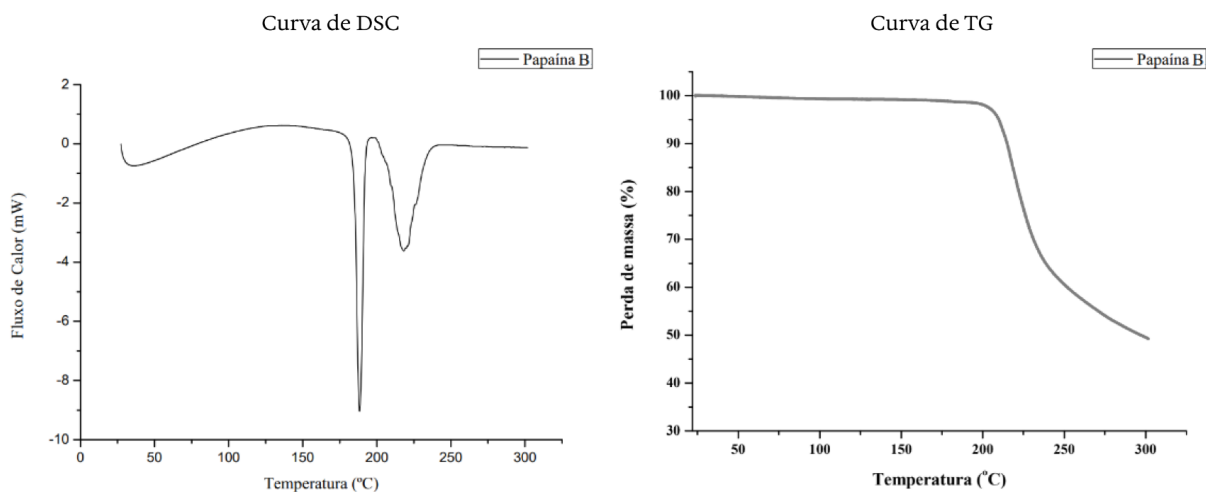
que a perda residual de água ocorreu na faixa de 30-120°C (8%), que pode ser relacionado ao pico endotérmico alargado observado no DSC, a decomposição térmica da proteína, 120-380°C (70%) e 380-600°C (20%), já no DSC, o pico endotérmico na faixa de 175-275°C pode ser relacionado ao processo de decomposição.

Tabela 5 - Eventos Térmicos das Amostras obtidos por DSC

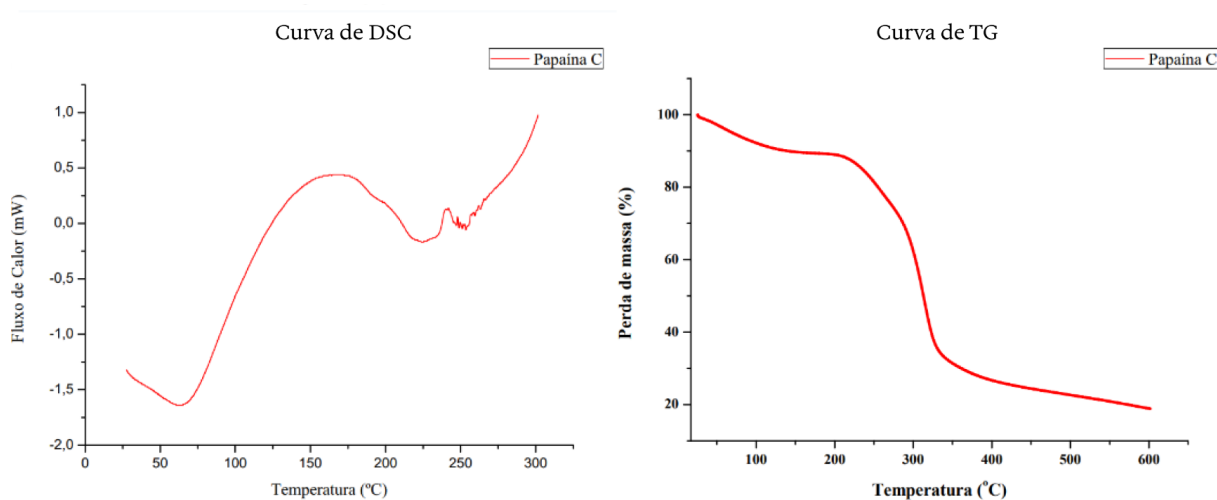
Amostras	T_{peak} (°C)	ΔH (J.g-1)
Papaína A	188,74	-135,45
Papaína C	168,39	178,18
Papaína G	149,40	-84,93

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

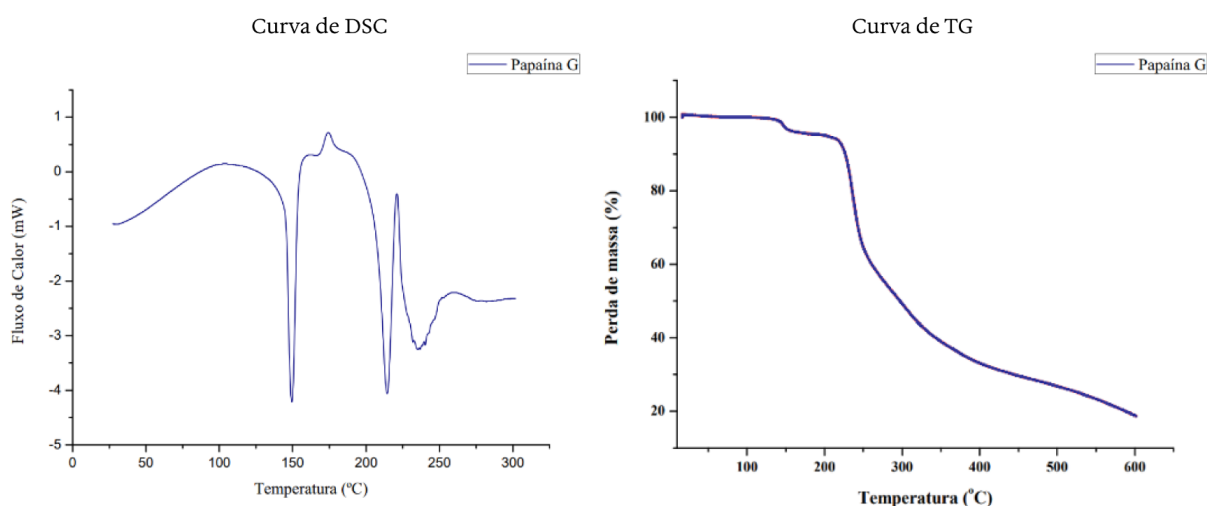
Figura 12 – Curvas de DSC e TG da Papaína B.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 13 – Curvas de DSC e TG da Papaína C.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 14 – Curvas de DSC e TG da Papaína G.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

4.2. Caracterização por FTIR

4.2.1. Ácido Hialurônico

As principais faixas de absorção das amostras dos fornecedores D, E e F podem ser observadas nos espectros das Figuras 15, 16 e 17, respectivamente. É possível observar padrões estruturais similares nos três espectros. Todos apresentam bandas de absorção semelhantes às encontradas na literatura. Os dados gerais das bandas de absorção (Tabela 6) conferem as características do estiramento do grupo O-H, observadas nos picos 3280,80, 3286,99 e 3287,58 cm^{-1} . Bandas aproximadas foram destacadas por Reddy e Karunakaran (2013). Os estiramentos da carbonila (C=O) do ácido carboxílico e da amida são atribuídos

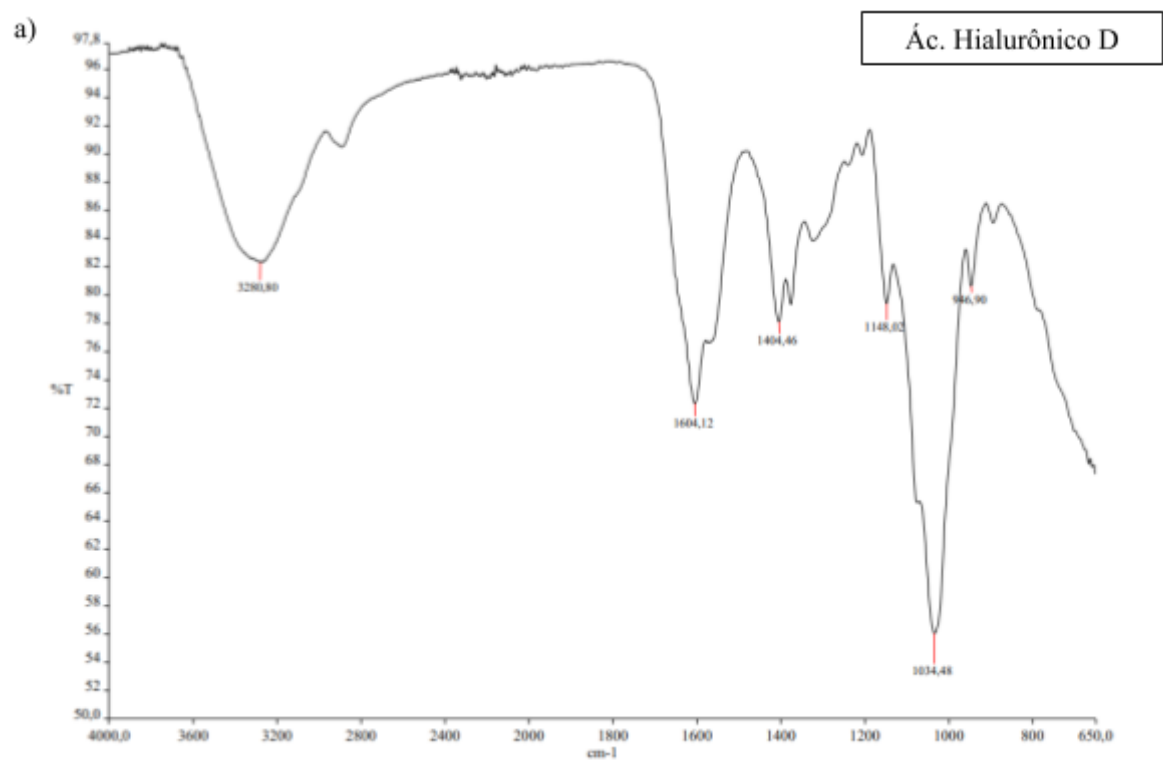
aos números de onda de 1605,84, 1602,82 e 1604,12 cm^{-1} (Carneiro *et al.*, 2016; Mohan *et al.*, 2016). Os autores Sadhasivam *et al.*, (2012) apontaram presença de CH_2 nas proximidades de 1404,46, 1407,60, 1407,65 cm^{-1} e estiramentos C-O-C do grupo éter e deformações O-H e C-O são descritos em 1148,02, 1148,40 cm^{-1} e 1034,48, 1031,00 e 1031,20 cm^{-1} .

Tabela 6 - Picos de Absorção dos Grupos Funcionais das Amostras de Ácido Hialurônico

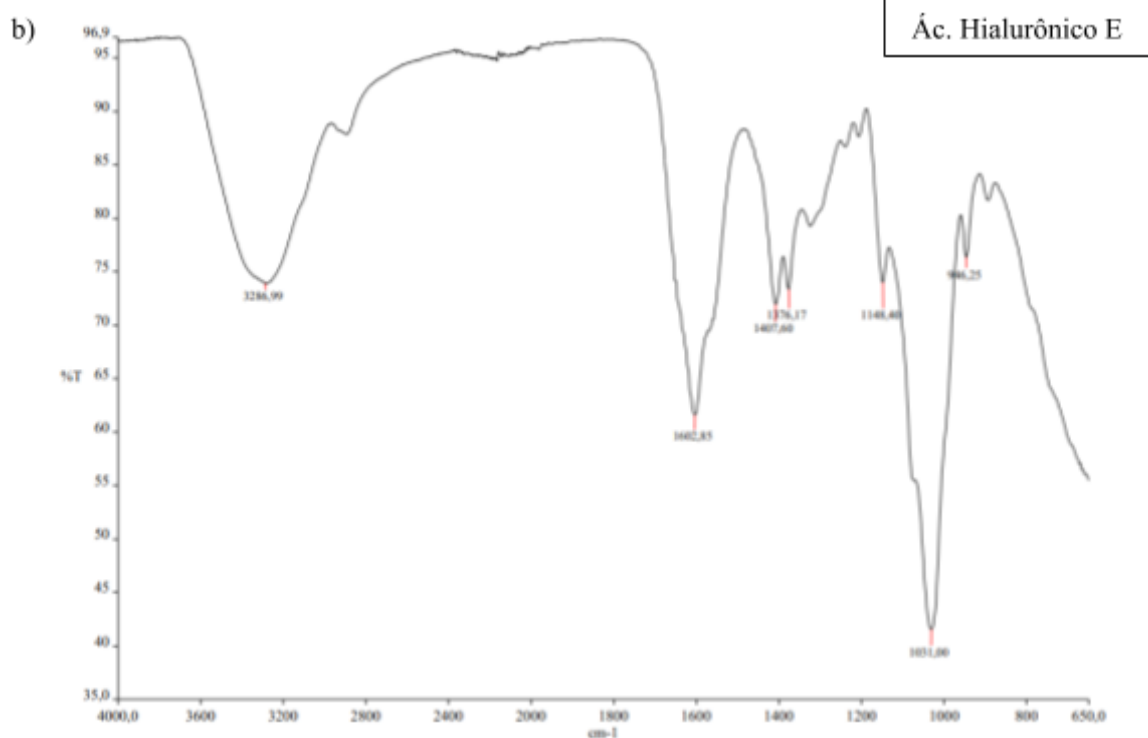
Nº de Ondas (cm^{-1})			Grupo Correspondente
AH D	AH E	AH F	
3280,80	3286,99	3287,58	Estiramento O-H
1605,84	1602,82	1604,12	Estiramento C=O (ácido e amida)
1404,46	1407,60	1407,65	Estiramento CH_2
1148,02	1148,40	1148,40	Estiramento C-O-C (éter)
1034,48	1031,00	1031,20	Deformações O-H e C-O

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

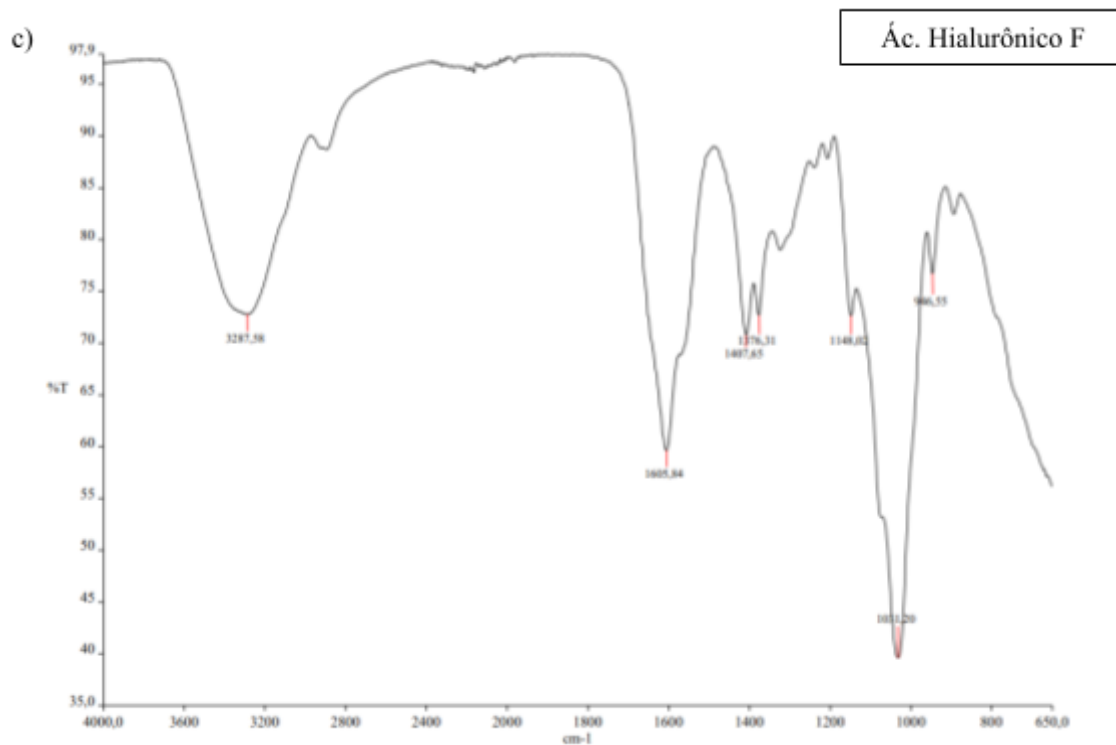
Figura 15 - Espectros de FTIR do Ácido Hialurônico Fornecedor D



Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 16 - Espectros de FTIR do Ácido Hialurônico Fornecedor E

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 17 - Espectros de FTIR do Ácido Hialurônico Fornecedor F

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

4.2.2. Cetoconazol

As Figuras 18 e 19 apresentam os espectros de infravermelho do cetoconazol com as bandas de absorção características da molécula, como pode ser observado na tabela de absorção dos grupos funcionais, Tabela 7. Nos espectros das amostras de cetoconazol, os picos, entre 2964 e 2965 cm^{-1} , correspondem ao estiramento simétrico CH_3 ; 1640 e 1650 cm^{-1} , ao estiramento da carbonila ($\text{C}=\text{O}$); 1509,59 e 1510,14 cm^{-1} , ao anel aromático ($\text{C}=\text{C}$); 1030,89 cm^{-1} , ao éter alifático ($\text{C}-\text{O}$) e 810 e 820 cm^{-1} , ao estiramento $\text{C}-\text{Cl}$.

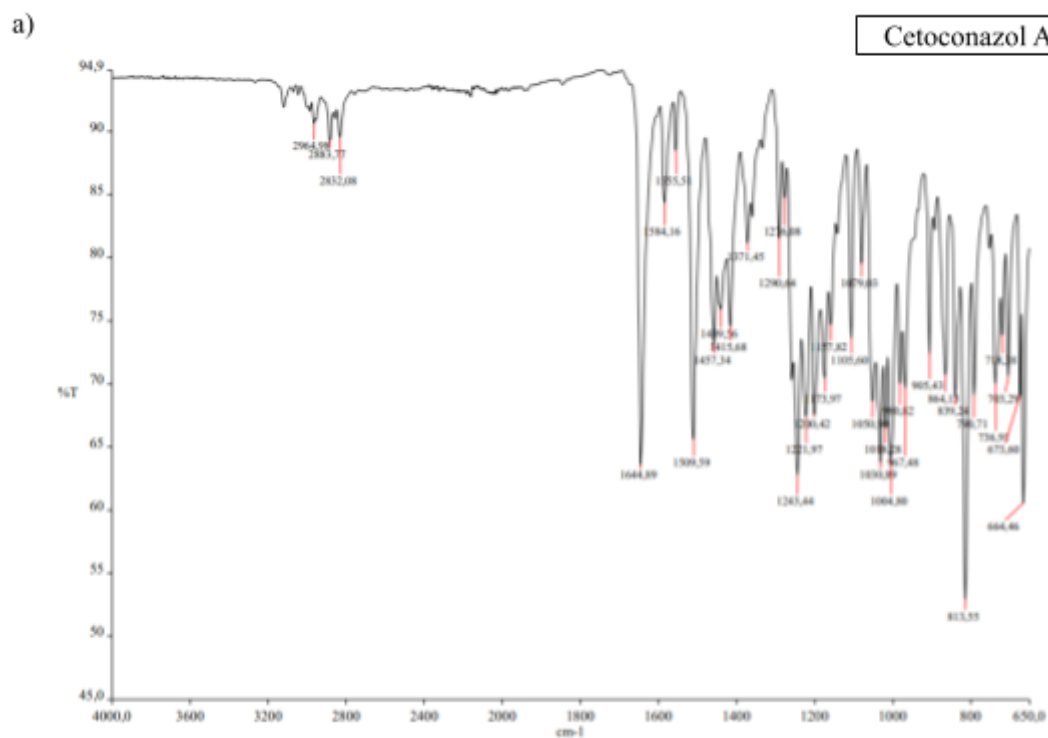
De acordo com os estudos de Al-Akayleh *et al.* (2024), os picos principais do cetoconazol incluem 1644 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo carbonila; 1583 cm^{-1} e 1510 cm^{-1} , referente aos estiramentos aromáticos simétricos e assimétricos $\text{C}=\text{C}$; 1245 cm^{-1} , 1222 cm^{-1} , 1198 cm^{-1} , 1050 cm^{-1} , e 1034 cm^{-1} , ao estiramento $\text{C}-\text{N}$ e $\text{C}-\text{O}$, e 814 cm^{-1} ; ao estiramento $\text{C}-\text{Cl}$ (Al-Akayleh *et al.*, 2024).

Informações similares foram encontradas nos estudos de Hussain *et al.* (2024) e Queiroz *et al.* (2023), que descreveram a presença dos picos 2958 cm^{-1} , 2936,14 e 2732,09 cm^{-1} , atribuindo-os ao estiramento do $\text{C}-\text{H}$ alifático. Picos semelhantes podem ser observados nas amostras de cetoconazol A e B (Hussain *et al.*, 2024; Queiroz *et al.*, 2023). A correlação entre os dados observados nesta pesquisa e os fornecidos pela literatura evidenciam que as bandas de absorção das amostras A e B são estruturas autênticas do cetoconazol (Hossain Mithu *et al.*, 2021; Sadozai *et al.*, 2020).

Tabela 7 - Picos de Absorção dos Grupos Funcionais das Amostras de Cetoconazol

Nº de Ondas (cm^{-1})		Grupo Correspondente
Cetoconazol A	Cetoconazol B	
1644,89	1644,99	Estiramento $\text{C}=\text{O}$ (carbonila)
1509,59	1510,14	Estiramento $\text{C}=\text{C}$ (anel aromático)
1243,44	1243,46	Estiramento $\text{C}-\text{O}$ (éter etílico cíclico)
1221,97; 1200,42	1222,08; 1200,56	Estiramento $\text{C}-\text{N}$ (amina)
1030,89	1030,89	Estiramento $\text{C}-\text{O}$ (éter alifático)
813,55	~820	Estiramento $\text{C}-\text{Cl}$

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 18 - Espectro de FTIR do Cetoconazol Fornecedor A

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 19 - Espectro de FTIR do Cetoconazol Fornecedor B

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

4.2.3. Hidroquinona

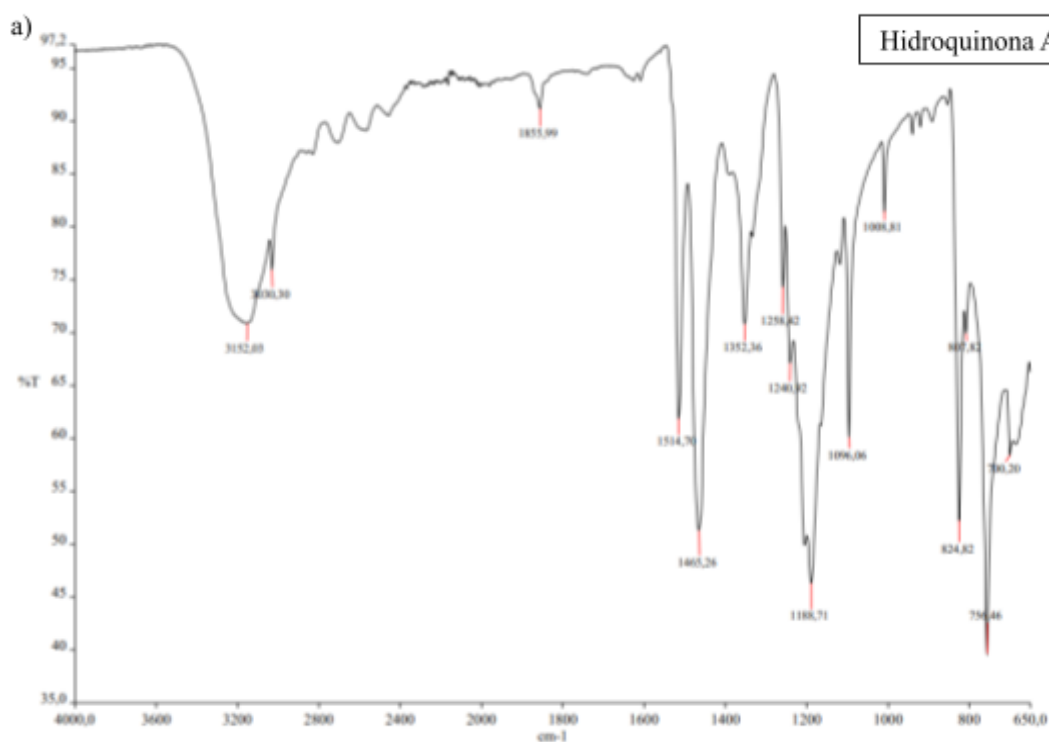
Os espectros das amostras de Hidroquinona dos Fornecedores A e B podem ser observados nas Figuras 20 e 21. As principais bandas de absorção dessa molécula (Tabela 8), correspondente ao estiramento O-H, destacam-se nas faixas 3152,03 e 3186,99 cm^{-1} ; o estiramento da carbonila (C=C) foi observado em 1855,99 e 1856,03 cm^{-1} ; o estiramento C-O do fenol em 1188,71 e 1186,88 cm^{-1} , e a vibração de deformação C-H do anel aromático em 1465,26 e 1465,91 cm^{-1} para as amostras A e B, respectivamente (Bao *et al*, 2010; Oliveira *et al*, 2016).

Por tratar-se de um fenol, a hidroquinona é um composto susceptível ao processo de oxidação quando exposta ao ar, como produto obtêm-se a *p*-benzoquinona (Vieira, 2006). Através da análise dos espectros das amostras A e B infere-se que ocorreu pouca oxidação deste composto, esse resultado pode ser atrelado ao tamanho do pico que aparece na faixa de 1600 cm^{-1} que corresponde ao estiramento C=O, presente na molécula da *p*-benzoquinona.

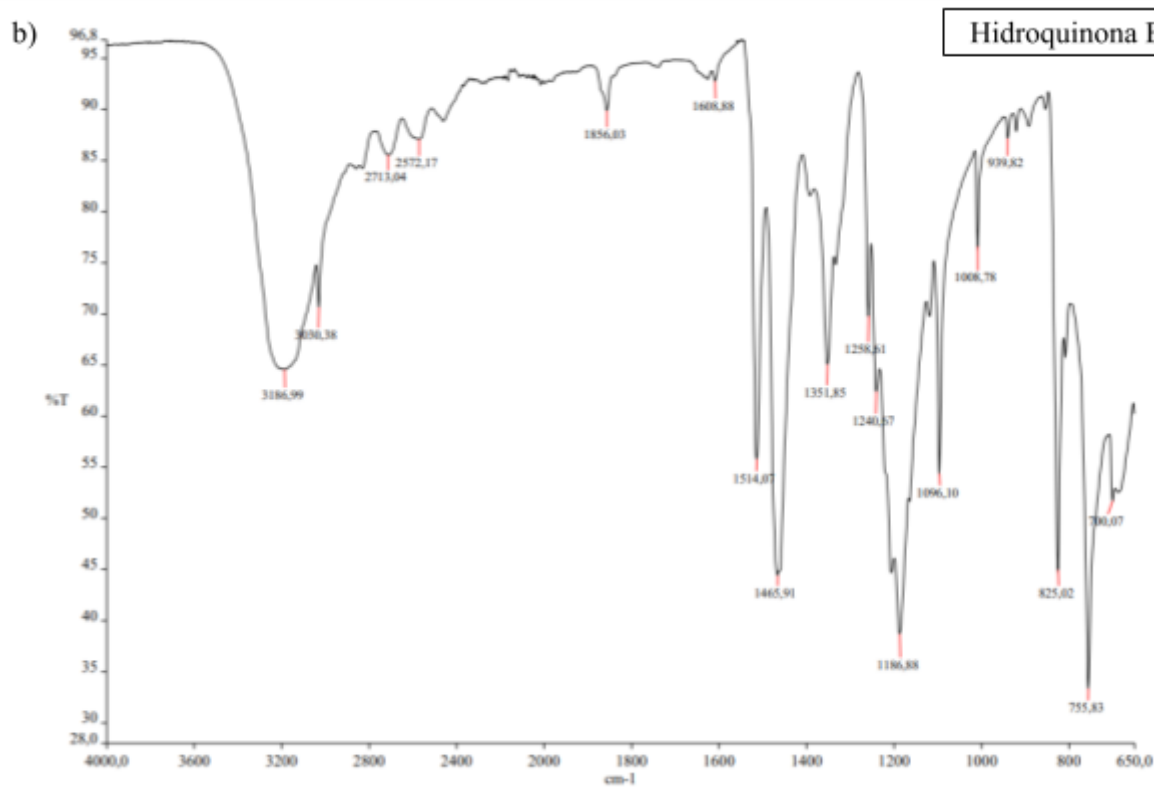
Tabela 8 - Picos de Absorção dos Grupos Funcionais das Amostras de Hidroquinona.

Nº de Ondas (cm^{-1})		Grupo Correspondente
Hidroquinona A	Hidroquinona B	
3152,03	3186,99	Estiramento O-H (fenol)
3030,30	3030,38	Estiramento C-H (aromático)
1855,99	1856,03	Estiramento C=C (aromático)
1465,26	1465,91	Estiramento C-C (aromático)
1188,71	1186,88	Estiramento C-O (fenol)

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 20 - Espectro de FTIR da Hidroquinona Fornecedor A

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 21 - Espectro de FTIR da Hidroquinona Fornecedor B

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

4.2.4. Papaína

Para as amostras de Papaína, obtiveram-se os espectros apresentados nas Figuras 22, 23 e 24, de acordo com cada fornecedor do insumo.

As principais bandas da amostra do fornecedor C (Tabela 10) foram observadas em números de onda semelhantes nos estudos realizados por Perez e colaboradores (2015) e Moreira filho (2019): os grupos amidas (N-H) $3281,16\text{ cm}^{-1}$; estiramento assimétrico CH_2 perceptível na região de $2927,92\text{ cm}^{-1}$; -CONH de amida I e II na faixa entre $1642,56$ e 1530 cm^{-1} ; vibrações de deformação C-S, que correspondem às ligações dissulfeto presentes na estrutura da enzima nas bandas $1148,60$; $1077,19$; $928,27\text{ cm}^{-1}$; e estiramentos C-O, observados em $1015,86\text{ cm}^{-1}$.

Nas amostras dos fornecedores B e G, foram encontradas as principais bandas, conforme a Tabela 9, porém, numerosos picos e seus formatos distintos podem ser sugestivos para presença de impurezas na molécula. A papaína é altamente higroscópica, sua estabilidade pode ser influenciada pelo ar, umidade, temperatura e presença de oxigênio ou ainda, as presença de impurezas pode ser advinda do processo extrativo ou desnaturação proteica (Faccio, 2015; Maliha; Rashid; Rahman, 2024; Pinto, 2005).

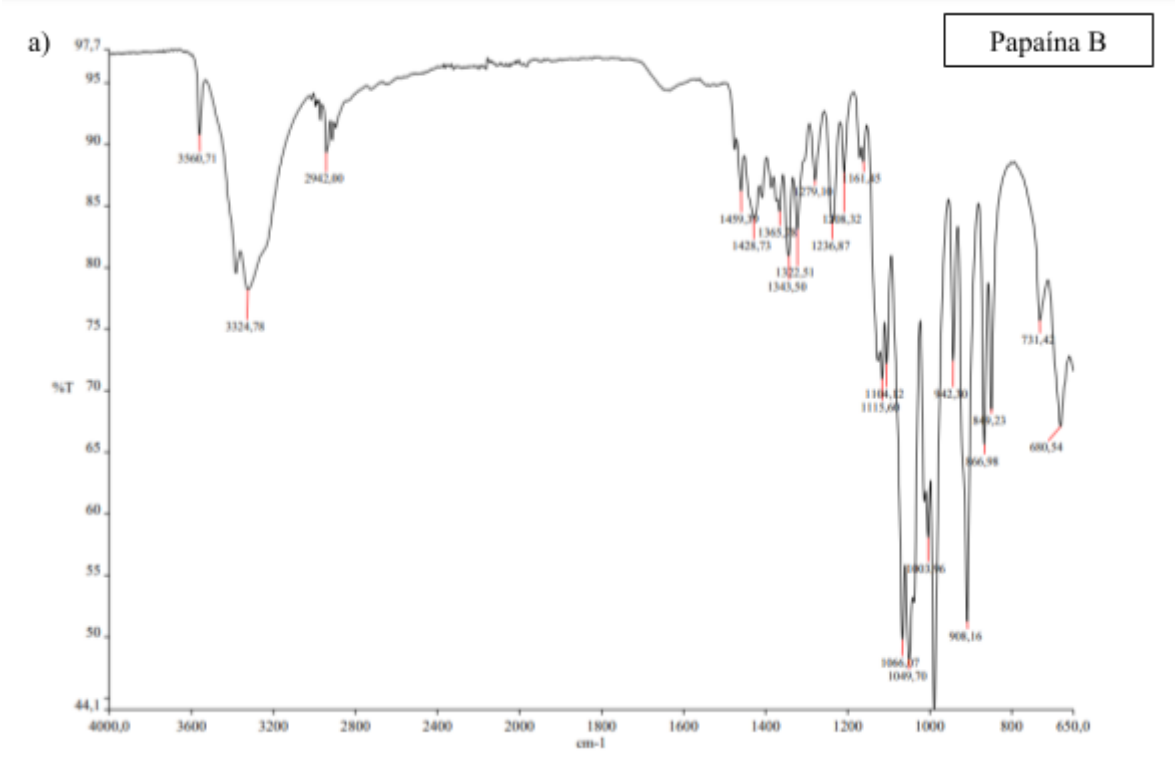
A presença de picos mais limpos no espectros FTIR da amostra C de papaína sugere que a papaína esteja pura conforme as atribuições observadas nos estudos de Pessoa (2021) que, destacou as principais bandas na região de 3316 cm^{-1} , atribuída ao estiramento O-H e o estiramento -CS de sulfeto em 1010 cm^{-1} . Já para Soares (2016) essas bandas caracterizam são observadas na banda larga que aparece em 3594 cm^{-1} para o estiramento O-H e, as deformações presentes em 1050 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} e 844 cm^{-1} correspondem ao estiramento -CS de sulfeto e dissulfeto.

Tabela 9 - Picos de Absorção dos Grupos Funcionais das Amostras de Papaína

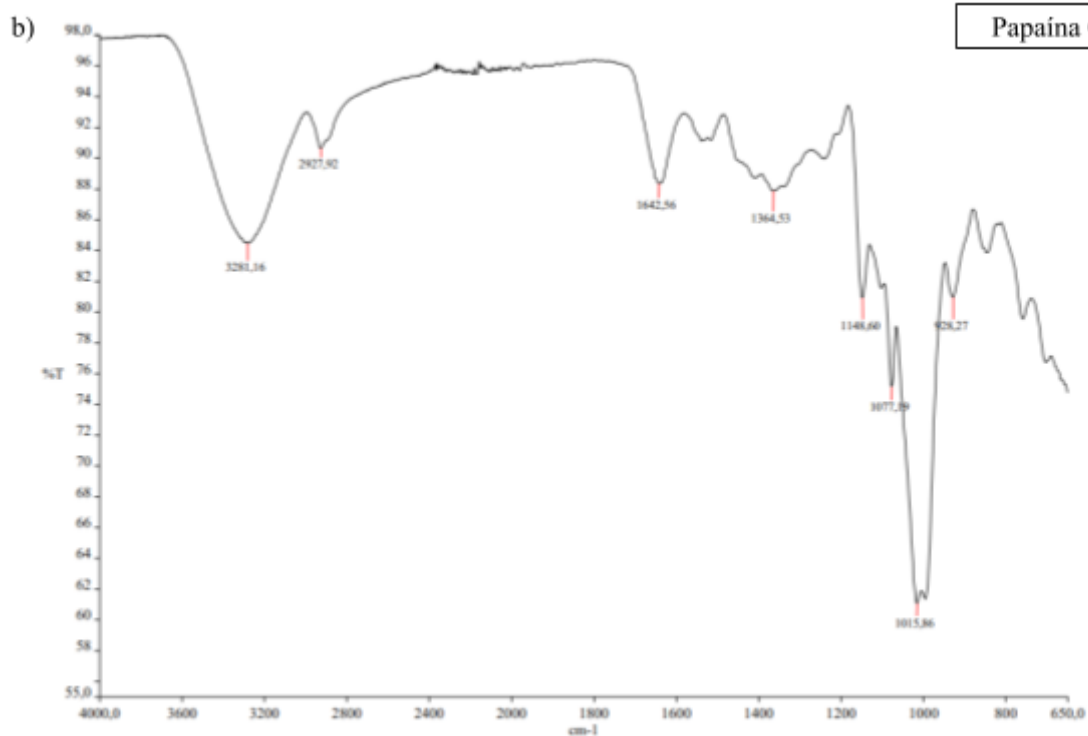
Nº de Ondas (cm ⁻¹)			Grupo Correspondente
Papaína B	Papaína C	Papaína G	
3324,78	3281,16	3265,01	Estiramento N-H (amida)
2942,00	2927,92	2900,41	Estiramento CH ₂
~1600	1642,56 - ~1530	1641,54 - 1533,60	Estiramento -CONH (amida)
1161,45; 1115,60; 942,30	1148,60; 1077,19; 928,27	1140,93; 1093,25; 915,22	Estiramento -CS (sulfeto e dissulfeto)
1049,70	1015,86	1031,21	Estiramento C-O

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

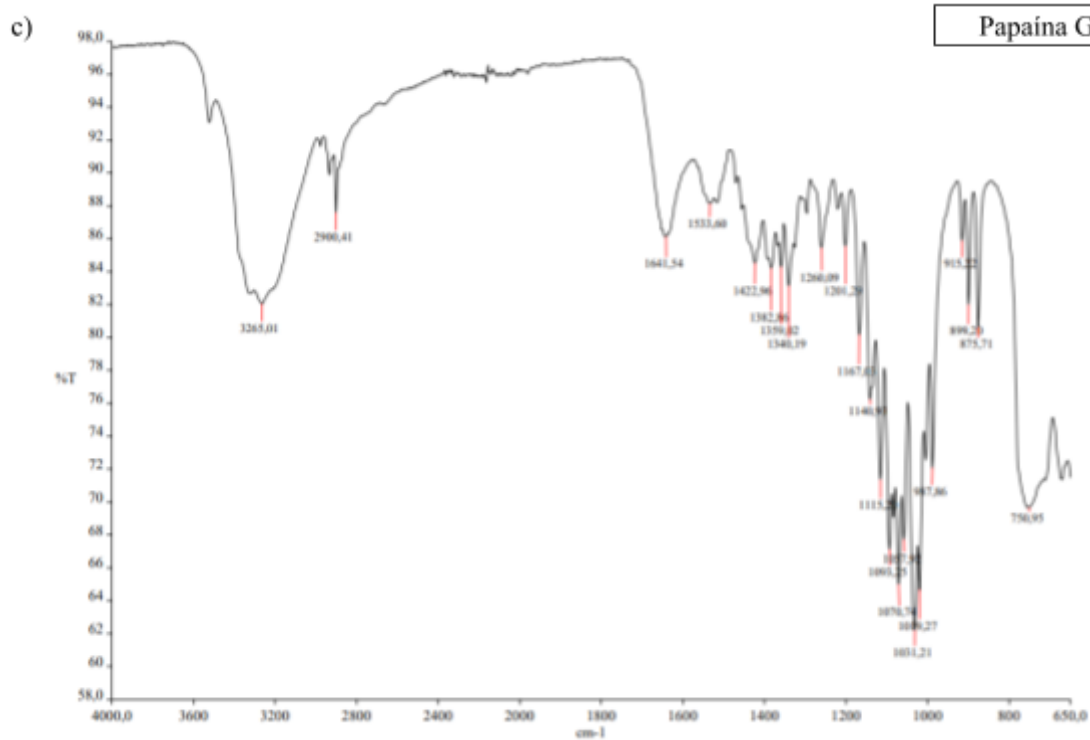
Figura 22 - Espectro de FTIR da Papaína Fornecedor B



Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 23 - Espectro de FTIR da Papaína Fornecedor C

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

Figura 24 - Espectro de FTIR da Papaína Fornecedor G

Fonte: Dados da Pesquisa, 2024.

5. CONCLUSÃO

Este trabalho destacou a importância do cumprimento da qualificação dos fornecedores de insumos farmacêuticos ativos para Farmácias Magistrais, regulamentada pela legislação vigente. Com base nas análises realizadas neste estudo para caracterização das matérias-primas, pode-se constatar que as técnicas de análise térmica, Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (TGA), ofereceram uma valiosa contribuição sobre a estabilidade térmica dos compostos e podem ser utilizadas para avaliar a pureza dos insumos. Através da Espectroscopia por Transformada de Fourier (FTIR), que forneceu dados sobre a estrutura da molécula, foi possível certificar-se sobre a qualidade das matérias-primas e garantir a eficácia e a segurança dos produtos manipulados para os pacientes.

A partir das técnicas analíticas aplicadas para o estudo da pureza dos insumos farmacêuticos, foi possível observar resultados distintos nas análises da papaína, como demonstrado nos ensaios de DSC, foram obtidos três curvas calorimétricas que corroboram com a ocorrência de eventos endotérmicos distintos. Os termogramas também apontaram que as perdas de massa não apresentaram características próximas, de uma amostra para outra. E os espectros FTIR apresentaram diferenças significativas, sugerindo que houve alteração nas amostras estudadas. Os resultados observados para as análises dos insumos AH, cetozonazol e hidroquinona indicaram conformidade com os dados encontrados na literatura, atestando a conformidade para uso dessas amostras.

Como forma de avaliar a pureza dos fármacos, as técnicas empregadas demonstram que o conhecimento acerca das propriedades físico-químicas dos insumos farmacêuticos é imprescindível para considerar a estabilidade do fármaco, como o caso da enzima papaína, que pode sofrer modificações em sua estrutura por agentes como umidade, luz e material de armazenamento, levando a sua inativação e a perda de atividade, sendo prejudicial ao produto final.

Por fim, a presença do profissional farmacêutico na Farmácia Magistral é essencial para garantir que os procedimentos avaliativos de fornecedores e caracterização das matérias-primas obtidas ocorram conforme regulamentação vigente, sendo tomadas medidas preventivas e corretivas para caso de desvios, formalizando o compromisso com a qualidade do produto final que será dispensado ao paciente.

REFERÊNCIAS

AL-AKAYLEH, F. *et al.* Novel therapeutic deep eutectic system for the enhancement of ketoconazole antifungal activity and transdermal permeability. **Journal of Molecular Liquids**, p. 125975, 2024.

ALLEN, L. V. A importância da farmácia de manipulação nos tratamentos atuais. **Revista Anfarmag**, São Paulo, ano XI, n. 58, p. 42-46, 2006.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS – ANFARMAG. Panorama setorial 2024: dados socioeconômicos das farmácias de manipulação. **Anfarmag**, 2024. Disponível em:
<<https://anfarmag.org.br/wp-content/uploads/2024/07/PANORAMA-SETORIAL-2024-1.pdf>>. Acesso em: 31 de Agosto de 2024.

BAO, L.; XIONG, R.; WEI, G. Electrochemical polymerization of phenol on 304 stainless steel anodes and subsequent coating structure analysis. **Electrochimica Acta**, v. 55, p. 4030–4038, 2010.

BARROSO, N. *et al.* Self-healable hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte complex hydrogels and multilayers. **European Polymer Journal**, v. 120, p. 109268, 2019.

BORELLA, J. C.; DE PÁDUA, M.; STEVANATO, M. C. B. Estudo comparativo para avaliação da qualidade de amostras de papaína comercializadas por empresas fornecedoras de insumos farmacêuticos do estado de São Paulo. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 12, n. 4, 2015.

BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 531-537, 2006.

BOERIU, C. G. *et al.* Production methods for hyaluronan. **International journal of carbohydrate chemistry**, v. 2013, n. 1, p. 624967, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 33, de 19 de Abril de 2000. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 204, de 14 de novembro de 2006. Dispõe sobre o Regulamento Técnico das Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 67, de 8 de Outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 87, de 21 de Novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 21, de 20 de Maio de 2009. Altera o item 2.7, do Anexo III, da Resolução RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 32, de 10 de Agosto de 2010. Altera Dispositivos do Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, aprovado pela RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2010.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019, 836 p., v.2.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN Nº 62, de 16 de Junho de 2020. Dispõe do Detalhamento de Diretrizes de Qualificação de Fornecedores Previstas no Item 7.2 do Anexo da RDC Nº 204, de 14 de Novembro de 2006. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2020.

CARNEIRO, J. *et al.* Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de ácido hialurônico-lisina com potencial como preenchimento dérmico inovador. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 52, p. 645-651, 2016.

CLAVIJO, M. J. L.; COMES, V. B. **La formulación magistral en la oficina de farmacia**. Valencia: Martín Impresores, 1981. p. 92-93.

CLAVIJO, M. J. L.; COMES, V. B. **Formulário Básico de Medicamentos Magistrais**. Valencia: Distribuciones El Cid, 2001.

DANIEL, J. S. P. *et al.* Caracterização no estado sólido e compatibilidade farmacêutica de cloridrato de ziprasidona. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 4, p. 497-502, 2015.

DIAS, J. P. S. **A farmácia e a história: uma introdução à história da farmácia, da farmacologia e da terapêutica**. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2005.

FACCIO, C. **Caracterização e Uso da Mucilagem do Jaracatiá [carica quercifolia (a. st.-hil.) Hieron] na Adsorção de Papaína**. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, p. 132. 2015.

FERREIRA, N. R.; CAPOBIANCO, M. P. Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. **Revista científica UNILAGO**, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2016.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2 ed. Juiz de Fora: editado pelo autor, 2002.

FERNÁNDEZ-LUCAS, J.; CASTAÑEDA, D.; HORMIGO, D. New trends for a classical enzyme: Papain, a biotechnological success story in the food industry. **Trends in Food Science & Technology**, v. 68, p. 91-101, 2017.

FERRAZ, C. C.; SILVA, M. L. O. Avaliação do controle de qualidade em farmácias com manipulação na cidade de Sorocaba, SP. **Revista de Estudos Universitários-REU**, v. 34, p.135-148, 2008.

FRIAS, I. M. **Doença do corpo, doença da alma: medicina e filosofia na Grécia Clássica**. 1. ed. Rio de Janeiro: PUCRio, 2005.

GENNARO, A. R. **Remington, a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 1015-1021.

GORNIK, A. *et al.* A physicochemical and dissolution study of ketoconazole-pluronic F127 solid dispersions. **Farmacia**, v. 64, n. 2, p. 244-51, 2016.

GUPTA, R. C. *et al.* Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, n. 192, p. 458280, 2019.

GUIMARÃES, K. F. Qualificação de fornecedores de medicamentos no âmbito hospitalar. **CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO**, 7. [S.l.], [S.n.], 2011.

HOSSAIN MITHU, M. D. S. *et al.* Effect of mechanochemical grinding conditions on the formation of pharmaceutical cocrystals and co-amorphous solid forms of ketoconazole–Dicarboxylic acid. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102508, 2021.

HUSSAIN, Z. *et al.* Hyaluronic acid functionalization improves dermal targeting of polymeric nanoparticles for management of burn wounds: In vitro, ex vivo and in vivo evaluations. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 150, p. 112992, 2022.

HUSSAIN, A.; ALTAMIMI, M. A.; ALNEEF, Y. S. HSPiP and QbD oriented optimized stearylamine-elastic liposomes for topical delivery of ketoconazole to treat deep seated fungal

infections: In vitro and ex vivo evaluations. **International Journal of Pharmaceutics**: X, v. 8, p. 100279, 2024.

KATHIRAVAN, M. K. *et al.* The biology and chemistry of antifungal agents: a review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 19, p. 5678-5698, 2012.

KATO, F. P.; SOUZA, M. S.; GOMES, A. J. P. S. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 2, 2010.

KOGAN, G. *et al.* Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnology letters**, v. 29, p. 17-25, 2007.

LEITE, B. M. B. Boticas, boticários e cultura farmacêutica nos estabelecimentos da Companhia de Jesus no 'Estado do Brasil', 1670-1759. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 17, p. e20200130, 2022.

LIMA, C. S. A. *et al.* Mucoadhesive gellan gum-based and carboxymethyl cellulose -based hydrogels containing gemcitabine and papain for bladder cancer treatment. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 242, p. 124957, 2023.

LIU, Y. *et al.* Composite inclusion complexes containing hyaluronic acid/chitosan nanosystems for dual responsive enrofloxacin release. **Carbohydrate Polymers**, v. 252, p. 117162, 2021.

LIU, Z. *et al.* Preparation and characterization of papain embedded in magnetic cellulose hydrogels prepared from tea residue. **Journal of Molecular Liquids**, v. 232, p. 449-456, 2017.

LOPES, M. S. *et al.* Ketoconazole: compatibility with pharmaceutical excipients using DSC and TG techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 141, p. 1371-1378, 2020.

LOPES, M. S. **Estudo de estabilidade e compatibilidade do cetoconazol**. 2019. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2019.

LOSITO, D. W. *et al.* Biocomposites based on SBA-15 and papain: Characterization, enzymatic activity and cytotoxicity evaluation. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 325, p. 111316, 2021

MADUREIRA, B. da C. **Estratégias para qualificação de fornecedores na indústria farmacêutica**. 2017.

MALIHA, M.; RASHID, T. U.; RAHMAN, M. M. “A Green Strategy for Collagen Extraction from Tannery Raw Trimmings Using Papain Enzyme: Process Optimization by MW-TOPSIS for Enhanced Yield”. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 262, p. 130040, 2024.

MARTINELLI, H. K. *et al.* Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum. Health Sciences**. v. 27, n. 2, p. 137-143, 2005.

MENDONÇA, C. M. S.; LIMA, I. P. B.; ARAGÃO, C. F. S.; GOMES, A. P. B. Thermal compatibility between hydroquinone and retinoic acid in pharmaceutical formulations. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, p. 2277–2285, 2014.

MIGUEL, M. D. *et al.* O cotidiano das farmácias de manipulação. **Visão Acadêmica**, v. 3, n. 2, p. 103-108, 2002.

MOHAN, N.; BALAKRISHNAN, R.; SIVAPRAKASAM, S. Optimization and Effect of Dairy Industrial Waste as Media Components in the Production of Hyaluronic Acid by *Streptococcus Thermophilus*. **Preparative Biochemistry and Biotechnology**, v. 46, n. 6, p. 628–38, 2016.

MOREIRA FILHO, R. N. F. **Caracterização e Avaliação de Membranas de Alginato de Cálcio com Papaína Imobilizada para o Uso como Curativo Bioativo**. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, p. 66. 2019.

MOREIRA FILHO, R. N. F. *et al.* Papain immobilized on alginate membrane for wound dressing application. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 194, p. 111222, 2020.

NASCIMENTO, N. M. **Desenvolvimento e caracterização de filmes biodegradáveis de com própolis vermelha de alagoas**. Tese (Doutorado em Materiais) – Universidade Federal de Alagoas. Maceió, p. 62. 2021.

OLIVEIRA, G. C. **Introdução às Ciências Farmacêuticas**. Clube de Autores, 2009.

OLIVEIRA, L. J. N.; ROCHA, I. M.; GUILLO, L. A. Ensaio radiométrico da tirosinase. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.85, n.1, p 5-6, 2004.

OLIVEIRA, R. N. *et al.* FTIR analysis and quantification of phenols and flavonoids of five commercially available plants extracts used in wound healing. **Revista Matéria**, v. 21, n. 3, p. 767 – 779, 2016.

ORTEGA MARKMAN, B. E. *et al.* Identificação de antifúngicos azólicos em produtos manipulados por CLAE-UV. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 6, n. 63, p. 15–19, 2009.

PEREIRA, J. **Síntese e caracterização de novas formas sólidas de atazanavir a partir de misturas binárias**. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Alfenas. p. 88. Alfenas, MG, 2019.

PEREIRA, M. L.; NASCIMENTO, M. M. G. Das boticas aos cuidados farmacêuticos: perspectivas do profissional farmacêutico. **Rev Bras Farm**, v. 92, n. 4, p. 245-252, 2011.

PERES, R. S., *et al.* Transport and Antifouling Properties of Papain-Based Antifouling Coatings. **Applied Surface Science**, v. 341, p. 75–85, 2015.

PESSOA, L. C. S. T. **Desenvolvimento e avaliação de nanopartículas lipídicas sólidas contendo papaína em modelos in vitro de leishmaniose cutânea**. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, p.71, 2021.

PINTO, C. A. S. O. *et al.* Determination of papain activity in topical dosage forms: single laboratory validation assay. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 771, 2007.

PINTO, C. A. S. O. **Estudo Comparativo da Estabilidade de Formulações Cosméticas Contendo Papaína Livre e Modificada**. Dissertação (Mestrado na Área de Produção e Controle de Fármacos) – Universidade de São Paulo, p. 128. 2005.

PIRES, C. A.; CHICOUREL, E.L. Metodologias para controle de qualidade de plantas medicinais do hortoda FFB/UFJF. **Principia: Caminhos da Iniciação Científica**, v.2, n.1, p. 217-225, 2018.

PITA, J.R. **História da farmácia**. Editora Minerva-Coimbra, Ed. 2. 2000.

QUEIROZ, Vagner T. et al. Inclusion complex of ketoconazole and p-sulfonic acid calix[6]arene improves antileishmanial activity and selectivity against *Leishmania amazonensis* and *Leishmania infantum*. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 634, p. 122663, 2023.

RAFAEL, G. G.; REGO, P. T. F. R.. Análise de perda do princípio ativo no processo de manipulação de cápsulas de Nimesulida. **Revista Sociedade Científica**, vol.7, n. 1, p.631-650, 2024.

RAMOS, M. J.; RITO, P. N.; VIEIRA, V. V. Monitoramento ambiental na manipulação de medicamentos oncológicos injetáveis à luz das normativas vigentes. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 9, n. 2, p. 3-13, 2021.

REDDY, K. J.; KARUNAKARAN, K. T. Purification and characterization of hyaluronic acid produced by *Streptococcus zooepidemicus* strain 3523-7. **Journal of BioScience and Biotechnology**, v. 2, n. 3, 2013.

RIBEIRO, A. L. A. **Resolução RDC N° 33 / ANVISA/MS: uma análise crítica do roteiro de inspeção para farmácias com manipulação**. Dissertação (Mestrado em Sistema de Gestão da Qualidade) – Universidade Federal Fluminense. Niterói, p. 161. 2002.

RIBEIRO, A. P. *et al.* Effectiveness of 2% and 4% papain gels in the healing of venous ulcers. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 3, p. 394-400, 2015.

SADHASIVAM, G. *et al.* Isolation and characterization of hyaluronic acid from the liver of marine stingray *Aetobatus narinari*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 54, p. 84-89, 2013.

SADOZAI, S. K. *et al.* Ketoconazole-loaded PLGA nanoparticles and their synergism against *Candida albicans* when combined with silver nanoparticles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, p. 101574, 2020.

SANTIN, M. R.; CAVALCANTI, O. A. Qualificação de fornecedores na indústria farmacêutica. **Infarma**, Brasília, v. 16, n. 11-12, p. 45-49, 2004.

SILVA, R. B. *et al.* Cashel Nut Shell Liquid (CNSL)-based antioxidant synthesis through electrolysis of hydroquinone. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, e49111528636, 2022.

SILVA PETROCELI, R. N.; BAIENSE, A. S. R. Papel do farmacêutico na garantia do controle de qualidade da farmácia magistral. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 4, p. 358-370, 2023.

SOARES, A. M. B. F. **Imobilização da papaína em suportes híbridos contendo óxidos metálicos nanoparticulados e quitosana: síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica**. 2016. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, p.86, 2016.

SOUZA, V. M. Ativos Dermatológicos. **Tecnopress**, v.1, 2003.

STAUB, I. *et al.* Avaliação da integridade da fórmula do xampu de cetoconazol. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 14, n. 1/2, p. 74-76, 2002.

STAUB, I. **Avaliação de fotoestabilidade do cetoconazol e determinação das atividades antifúngica e da segurança biológica in vivo e in vitro do xampu de cetoconazol**. Tese (Doutorado em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. p. 224. 2005.

SU, E. G. Formulando com branqueadores da pele. **Cosmetics & Toiletries**, v. 11, n. 2, p. 57-63, 1999.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura?. **Química nova**, v. 28, p. 519-528, 2005.

VIEIRA, A. J. R. **Aplicação de processos oxidativos avançados em resíduos contendo hidroquinona**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.

VIEGAS, C.J. ; BOLZANI, V. da S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química nova**, v. 29, p. 326-337, 2006.