



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CAMPUS MACAÉ  
CURSO DE FARMÁCIA



**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL  
MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE MACAÉ-RJ**

**SÍLVIO FERNANDES JÚNIOR**

Macaé-RJ  
Julho/2015

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL  
MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE MACAÉ-RJ**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus Macaé, como um dos requisitos para obtenção do título de farmacêutico.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Vítor Todeschini.

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Maximiliano da Silva Sangoi

Macaé-RJ  
Julho/2015

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me dado saúde e força para superar todas as dificuldades durante todos esses anos de graduação.

Aos meus pais pelo amor incondicional de toda a vida. Ao meu irmão, pelo exemplo, motivação e apoio.

Às pessoas com que tive oportunidade de conviver neste tempo de graduação. Em especial, aos amigos João e Thiago, muito obrigado pela amizade de vocês.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que abriram o horizonte de um nível superior.

Aos prof. Thiago e Maximiliano pela confiança e suporte durante todas as atividades desenvolvidas dentro e fora do laboratório

Ao professor e amigo Vítor pela oportunidade, confiança, apoio, incentivo, amizade, compreensão, dedicação e empenho na realização deste trabalho.

As colegas Brenda e Ana Carolina pelos auxílios no laboratório.

À FAPERJ pelo suporte financeiro.

Por fim, agradeço a todos que participaram da minha formação e aos que, mesmo não citados, contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

*“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

O fluconazol (FLU) é um medicamento antifúngico com amplo espectro de ação contra leveduras e fungos dimórficos. Este fármaco é prioritariamente comercializado na forma farmacêutica cápsulas, podendo estas ser industrializadas ou manipuladas em farmácias magistrais. O presente trabalho tem como objetivo, avaliar a qualidade de cápsulas de FLU manipuladas por diferentes farmácias (denominadas A e B) no município de Macaé-RJ, tendo como base os testes de controle de qualidade preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5<sup>o</sup> edição de 2010, como a identificação, peso médio, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de doses unitárias. Os testes de identificação foram realizados utilizando espectrofotometria no ultravioleta (UV) e cromatografia líquida (CLAE). As soluções das amostras obtidas nas farmácias A e B apresentaram espectros no UV e picos com tempos de retenção compatíveis com as soluções da substância química de referência do fármaco; na determinação do peso médio, não foram observados valores acima dos limites de  $\pm 10\%$  de variação, preconizados para o ensaio; o teste de desintegração cumpriu a especificação proposta, apresentando tempo inferior a 45 minutos para desintegração completa das cápsulas. Assim como na identificação, o doseamento foi realizado utilizando UV e CLAE, apresentando teores de 99,698 e 103,044 para as amostras da farmácia A; 98,895 e 98,125 para a farmácia B com os métodos empregados respectivamente (limite especificado de 90 a 110% da concentração declarada); o teste de dissolução apresentou uma média de dissolução de 101,564 % para a amostra A e 100,614 % para a amostra B, estando acima do limite especificado conforme o preconizado pela Farmacopéia Brasileira 5<sup>a</sup> edição de 2010 ( $> 80\% + 5\%$ ); no teste de uniformidade de doses unitárias por variação de peso, as amostras A e B apresentaram valores de aceitação 10,405 e 11,194 respectivamente, sendo ambos menores que o valor de aceitação máximo permitido L1 ( $L1 = 15$ ). Os resultados demonstraram que as formulações apresentaram-se dentro dos limites especificados pela farmacopeia brasileira para todos os testes preconizados. Conclui-se, portanto, que as amostras obtidas das farmácias de manipulação participantes do estudo apresentaram qualidade em seus produtos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Controle de qualidade, Farmácias magistrais, Fluconazol

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1-</b> Estrutura molecular do FLU.....	06
<b>FIGURA 2-</b> Mecanismo de ação do FLU.....	07
<b>FIGURA 3-</b> Cápsula dura .....	11
<b>FIGURA 4-</b> Fluxograma com as etapas do processo de manipulação manual de cápsulas gelatinosas duras .....	13
<b>FIGURA 5-</b> Esquema de diluições da SQR de FLU .....	23
<b>FIGURA 6-</b> Gráfico de sobreposição dos espectros de absorção no UV do FLU: solução da SQR, solução amostra de cápsulas da farmácia A e solução amostra de cápsulas da farmácia B .....	25
<b>FIGURA 7-</b> Cromatogramas sobrepostos das soluções da SQR de FLU e amostras das farmácias A e B nas concentrações de 0,2 mg/mL de FLU.....	26
<b>FIGURA 8-</b> Curva de calibração para FLU padrão por espectrofotometria de absorção no UV, utilizando solução de ácido clorídrico 0,1 M a 261 nm .....	33

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1-</b> Classificação dos grupos de atividades das farmácias de manipulação segundo a RDC 67/2007 (BRASIL, 2007) .....	08
<b>QUADRO 2-</b> Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas cápsulas .....	10
<b>QUADRO 3-</b> Testes para formas farmacêuticas sólidas cápsulas .....	15

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1-</b> Formas farmacêuticas produzidas em farmácias magistrais .....	09
<b>TABELA 2-</b> Tamanho e volume das cápsulas .....	12
<b>TABELA 3-</b> Condições cromatográficas definidas para identificação do FLU .....	20
<b>TABELA 4-</b> Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas cápsulas .....	21
<b>TABELA 5-</b> Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) ou de variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco..	24
<b>TABELA 6-</b> Peso médio das amostras da farmácia A .....	27
<b>TABELA 7-</b> Peso médio das amostras da farmácia B .....	28
<b>TABELA 8-</b> Peso médio das amostras A e B de FLU cápsulas, com o respectivo limite de variação, variação máxima, variação mínima e desvio padrão relativo (DPR). .....	28
<b>TABELA 9-</b> Doseamento espectrofotométrico por absorção no ultravioleta das amostras de FLU de 100 e 150 mg em cápsulas magistrais.....	30
<b>TABELA 10-</b> Doseamento por cromatografia líquida de alta eficiência das amostras de FLU de 100 e 150mg em cápsulas magistrais .....	31
<b>TABELA 11-</b> Percentual de dissolução das amostras de cápsulas de FLU de 100 e 150 mg .....	33
<b>TABELA 12-</b> Percentual de FLU das amostras A e B obtidos no teste de uniformidade de dose unitária .....	35



## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPMF	Boas Práticas de Manipulação em Farmácias
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DP	Desvio Padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo
FLU	Fluconazol
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
ISO	International Organization for Standardization
ICH	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
P.A.	Para Análise
SQR	Substância química de referência
VA	Valor de aceitação
USP	United States Pharmacopoeia
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>01</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>04</b>
<b>2.1</b>	Objetivo geral.....	04
<b>2.2</b>	Objetivos específicos .....	04
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>05</b>
<b>3.1</b>	Fluconazol .....	05
<b>3.2</b>	Farmácias magistrais.....	08
<b>3.3</b>	Obtenção de formas farmacêuticas cápsulas .....	09
<b>3.4</b>	Controle de qualidade de medicamentos.....	13
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1</b>	<b>MATERIAIS</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1.1</b>	Substâncias químicas de referência (SQR) .....	16
<b>4.1.2</b>	Produtos farmacêuticos .....	16
<b>4.1.3</b>	Materiais de consumo.....	16
<b>4.1.4</b>	Equipamentos.....	16
<b>4.2</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2.1</b>	Preparo das soluções estoques das SQR .....	18
<b>4.2.2</b>	Preparo das soluções amostras das cápsulas.....	18
<b>4.2.3</b>	Controle de qualidade das cápsulas magistrais.....	19
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>25</b>
<b>5.1</b>	Identificação.....	25
<b>5.2</b>	Determinação de peso.....	27
<b>5.3</b>	Teste de desintegração .....	29

<b>5.4</b>	Doseamento .....	29
<b>5.5</b>	Teste de dissolução .....	32
<b>5.6</b>	Uniformidade de doses unitárias .....	35
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	36
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	37
	<b>ANEXO A. Monografia farmacopeica do fluconazol</b> .....	44

## 1 INTRODUÇÃO

As farmácias magistrais tem importante papel social na oferta de medicamentos a população. Algumas vantagens do medicamento manipulado estão baseadas na possibilidade de se realizar a personalização da posologia, manipulação de associações medicamentosas e, sobretudo preços geralmente mais acessíveis comparados aos medicamentos industrializados, o que se torna um atrativo e muitas vezes fator determinante na escolha do produto pelo consumidor (RUMEL et al., 2006., MARINHO et al., 2011).

No Brasil, os medicamentos obtidos por farmácias magistrais representam cerca de 9% do mercado brasileiro de medicamentos (CABRAL FILHO, 2005., SILVA et al., 2011), enquanto que no mundo, o mercado farmacêutico de medicamentos manipulados representa 3,4% (BUURMA et al., 2003., ZAIDA et al., 2012).

O processo de manipulação deve ocorrer utilizando as técnicas necessárias a fim de que se possa assegurar a concentração adequada e a homogeneização do fármaco junto aos excipientes. Erros em alguma destas etapas, poderá ocasionar toxicidade com o aumento da dose ou ineficácia terapêutica em baixas concentrações do fármaco (RETTORE et al., 2007).

A comercialização do fluconazol (FLU) em farmácias magistrais ocorre, prioritariamente, na forma de cápsulas duras em que os invólucros são constituídos basicamente por gelatina, açúcar e água. As mais utilizadas são as cápsulas coloridas, porém, pode-se utilizar as cápsulas transparentes; sendo suas diferentes colorações interpretadas como fator de distinção entre os diversos fármacos (ALLEN et al., 2007).

Infecções fúngicas passaram a ter grande importância em instituições de assistência à saúde atualmente, devido às altas taxas de morbidade e mortalidade ocasionadas por agentes endógenos e exógenos, sendo estes últimos provenientes de profissionais da área da saúde, instrumentos terapêuticos, materiais biológicos entre outras fontes ambientais (NAKAMURA et al., 2013).

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento da frequência de infecções fúngicas, principalmente as sistêmicas oportunistas invasivas representadas pela candidíase e aspergilose que apresentam maior índice de mortalidade. Este aumento está relacionado a fatores como imunossupressão, quimioterapia com

antitumorais, uso indiscriminado de antimicrobianos de largo espectro, além do uso crônico de corticoides e a prática de procedimentos médicos invasivos como cirurgias e o uso de cateteres na nutrição parenteral e hemodiálise (BERGOLD et al., 2004).

Os fármacos de primeira escolha no tratamento de infecções fúngicas são a anfotericina B e os azóis, principalmente o cetoconazol, FLU e itraconazol (CARRILHO-MUÑOS et al., 2006). Porém, em virtude do aumento destas infecções, do uso indiscriminado pela população e de problemas relacionados com a segurança, resistência e eficácia, o número de fármacos disponíveis para tratamento tem se tornado cada vez mais limitado (GOODMAN; GILMAN, 1996., WILLIAMS et al., 2002).

Visto o aumento do número de infecções fúngicas nas últimas décadas em virtude da pandemia ocasionada pelo vírus da AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) e sendo FLU um dos fármacos de primeira escolha no tratamento de pacientes imunodeprimidos, os quais são mais suscetíveis a estas infecções (BERGOLD et al., 2004), é imprescindível a realização do controle de qualidade deste medicamento seja nas farmácias magistrais ou na indústria afim de que se possa garantir a segurança, eficácia e qualidade do mesmo (COELHO et al., 2004).

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações (programação, coordenação e execução) que tem por finalidade, verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado, com as especificações estabelecidas em resoluções e literaturas aprovadas por estas (BRASIL, 2007., BRASIL, 2009). Para farmácias magistrais, este controle está inserido nas determinações da garantia da qualidade, mais especificamente nas BPF (Boas Práticas de Manipulação em Farmácias), representada pela RDC 67 de 2007. Assegurar que as características do produto estejam de acordo com as especificações estabelecidas pelas autoridades sanitárias é responsabilidade de todos na empresa, sendo diretamente atribuído aos profissionais que trabalham na garantia e controle de qualidade (BRASIL, 2000., BRASIL, 2007., BRASIL, 2008).

Na indústria farmacêutica, o processo de produção ocorre em larga escala e o controle de qualidade passa por rigorosos testes visando à garantia da qualidade, segurança e eficácia de seus medicamentos desde a pesquisa e desenvolvimento até a comercialização dos mesmos (ROSENBERG, 2001., BARROS, 1983). Por

outro lado, em farmácias magistrais a produção de medicamentos ocorre em pequena escala após recebimento de um receituário médico. Os testes de controle de qualidade, habitualmente em menor número, devem incluir a seleção adequada de matérias-primas de fornecedores qualificados, em que os insumos farmacêuticos ativos e adjuvantes devem ter como referência a Farmacopéia Brasileira ou outros compêndios internacionais reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2007., SILVA et al., 2008). Fatores como o alto custo, adequação da área física, aquisição de equipamentos e treinamento contínuo de pessoas, dificultam a execução do controle de qualidade em farmácias magistrais que, por não dispor de recursos suficientes, podem levar a um questionamento sobre a qualidade dos medicamentos manipulados (MARTINELLI et al., 2005).

Buscando avaliar a qualidade de produtos farmacêuticos manipulados por farmácias magistrais, selecionou-se fluconazol (FLU) devido sua importância clínica no tratamento de pacientes imunodeprimidos decorrentes de agravamentos ocasionados pelo vírus da AIDS e por ser um fármaco quase que exclusivamente comercializado na forma farmacêutica cápsula, além de possuir métodos de análise descritos na Farmacopeia Brasileira 5<sup>o</sup> edição de 2010.

Assim sendo, pretende-se com esse trabalho, avaliar a qualidade das cápsulas de fluconazol (FLU) manipuladas por diferentes farmácias no município de Macaé-RJ e assim proporcionar melhores benefícios à população em termos de segurança, eficácia e qualidade. Por estas razões, entende-se que este trabalho, proporcionará a população uma visão geral sobre a qualidade dos medicamentos que estão sendo manipulados pelas diferentes farmácias magistrais presentes em seu município, além de discutir a importância do controle de qualidade de produtos magistrais.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Este trabalho tem como objetivo geral o controle de qualidade e análise comparativa de cápsulas magistrais de FLU provenientes de diferentes farmácias de manipulação do município de Macaé-RJ.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Obtenção e análise de cápsulas magistrais de FLU segundo legislação vigente;
- Realização dos testes de identificação, peso médio, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de doses unitárias para as amostras de FLU;
- Análise estatística comparativa entre os métodos de quantificação propostos;

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. Fluconazol

O FLU é um medicamento antifúngico com amplo espectro de ação contra leveduras e fungos dimórficos. Este fármaco pertence à classe dos azóis, com maior penetração no sistema nervoso central e tem demonstrado resultados muito satisfatórios em tratamentos de infecções fúngicas (ZARDO et al., 2004).

Desenvolvido na década de 1970 pelo laboratório Pfizer na Inglaterra e aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos em 1990 com o nome de Diflucan<sup>®</sup> (ASSIS, 2007), foi o primeiro fármaco a integrar a classe dos triazóis, sendo resultante da substituição do anel imidazólico por um triazólico que culminou no amplo espectro de ação e seletividade para o complexo de enzimas do Citocromo P<sub>450</sub> da célula fúngica (JANSSEN et al., 1987., KOWALSDY et al., 1990., KOROLKOVAS, 2003).

O FLU apresenta atividade sobre várias espécies de fungos causadores de micoses sistêmicas e infecções superficiais, entre elas destacam-se: *Candida sp.*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides*, sendo o fármaco de escolha no tratamento de meningite por coccidioides, além de ter ação contra blastomicose, histoplomose e esporotomose (BENNETT, 2003., PARK et al., 2007).

Dentre os derivados azólicos, FLU é o fármaco de primeira escolha no tratamento de infecções fúngicas por apresentar melhor tolerância gastrointestinal e ter menor ação sobre as enzimas microssômicas hepáticas, além de necessitar de pequenas concentrações em caso de infecções sistêmicas (BERGOLD et al., 2004., SILVA, 2010).

Atualmente o FLU é comercializado em vários países, inclusive no Brasil, onde é disponibilizado nas formas farmacêuticas de cápsulas de uso oral (50, 100 e 150 mg) e solução injetável (2 mg/ml) provenientes da indústria farmacêutica, sendo esta última exclusivamente de uso hospitalar (JR et al., 2005). Contudo, vale destacar que as concentrações de 50, 100 e 150 mg também podem ser obtidas em farmácias magistrais. No Brasil, o medicamento de referência é o Zoltec comercializado pelo laboratório Pfizer e, além disso, têm alguns medicamentos genéricos e similares como o Fluconeo comercializado pelo laboratório Brainfarma por exemplo.

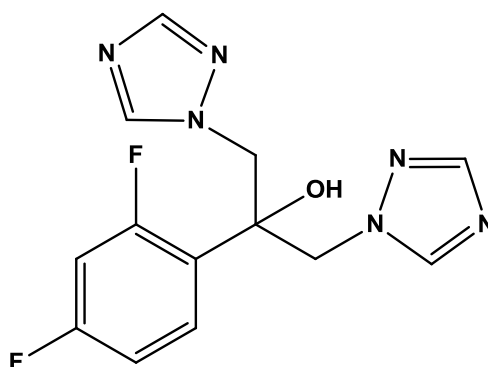


### 3.1.1 Características físico-químicas

O fármaco apresenta-se como pó branco ou quase branco e inodoro, com fórmula molecular  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ . O FLU é pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol e acetona, ligeiramente solúvel em álcool isopropílico e clorofórmio, pouco solúvel em tolueno; além de ser solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos. Possui pKa de 1,76 a 24 °C, coeficiente de partição (Log P) 0,5 e faixa de fusão de 138 a 140 °C (PFIZER, 2010., BRASIL, 2010b).

Outra característica importante é a possibilidade da existência de duas formas cristalinas diferentes para o fármaco (GU et al., 1995). Os diferentes polimorfos presentes neste fármaco foram obtidos por recristalização seguida de desidratação para isolamento da forma anidra (DAMAS et al., 2009). Alterações ocorridas nas características destes cristais poderão influenciar diretamente a biodisponibilidade e estabilidade físico-química do fármaco, além de ter implicações no desenvolvimento da estabilidade da forma farmacêutica (ARANCÍBIA et al., 1992).

Quimicamente, este agente antifúngico bis triazólico, possui a denominação  $\alpha$ -(2,4-Difluorofenil)- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol (BRASIL, 2010b). A figura 1 apresenta a estrutura química do FLU.



**Figura 1:** Estrutura química do fluconazol

### 3.1.2 Farmacocinética e interação medicamentosa

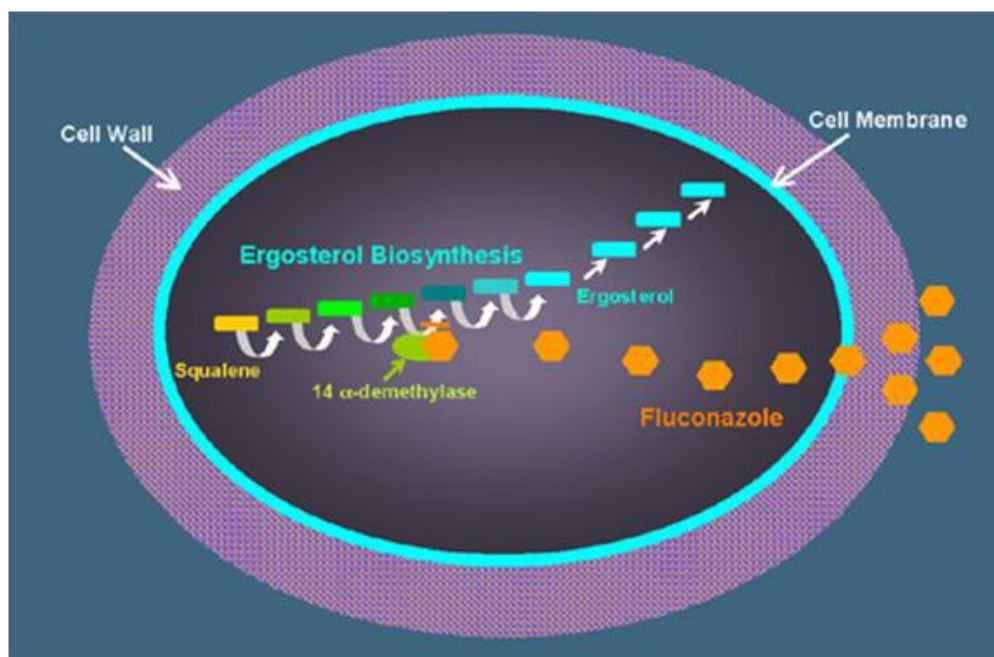
O FLU possui absorção rápida e quase completa que independe da presença de ácidos ou alimentos. Sua distribuição ocorre por todos os tecidos e fluidos, a ligação às proteínas plasmáticas é baixa (11-12%) e seu metabolismo é hepático.

Apresenta meia-vida de 30 horas, pode ser administrado por via oral ou via intravenosa e sua excreção ocorre de forma renal. O pico de concentração plasmática ocorre no tempo de 1 a 2 horas e sua biodisponibilidade é acima de 90% para cápsulas e injeção intravenosa (FTN, 2010).

O FLU pode interferir no metabolismo de alguns fármacos através da inibição do complexo de enzimas do Citocromo P<sub>450</sub>, como os fármacos derivados do ergot (ergotamina, ergonovina, etc) no qual a inibição da CYP3A4, aumenta os níveis séricos dos derivados de ergot, ocasionando o aumento dos sintomas de náuseas, vômitos e isquemia vaso espástica.

### 3.1.3 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do FLU está envolvido com as enzimas do Citocromo P<sub>450</sub> responsáveis pela desmetilação do lanosterol em ergosterol, cujo processo resulta na perda da integridade da membrana fúngica com a ausência de elementos essenciais como aminoácidos e potássio além de dificultar a utilização de moléculas precursoras do DNA como a purina e a pirimidina, causando danos à célula fúngica e alterando sua permeabilidade (JR et al., 2005., CRAIG et al., 2008). Tal ação do fármaco pode ser visualizada na figura 2.



**Figura 2:** Mecanismo de ação do Fluconazol. Fonte: (IPB, 2010)

### 3.1.4 Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos do fluconazol podem estar relacionados à hipersensibilidade, náuseas, vômitos, tonturas, dores abdominais, cefaleias, erupções cutâneas, amenorreia, hiperlipidemia, sendo as mais graves, anafilaxia e Síndrome de Stevens-Johnson (FTN, 2010).

### 3.2. Farmácias magistrais

Conceitualmente, a farmácia magistral consiste em um estabelecimento de saúde em que os medicamentos são preparados de forma personalizada para atender as necessidades específicas de seus usuários mediante a prescrição de profissionais habilitados como médicos e dentistas (BRASIL, 2007). Deste modo, pode proporcionar benefícios ao paciente, não somente em termos financeiros, mas principalmente terapêutico, pois trabalha com os fármacos em concentrações e formas nem sempre disponibilizadas pela indústria farmacêutica (PACKER, 2010).

As farmácias de manipulação no Brasil são classificadas de acordo com as atividades e com a natureza dos insumos que se utilizam na manipulação (BRASIL, 2007). Estas são representadas por 6 grupos conforme o Quadro 1.

**Quadro 1:** Classificação dos grupos de atividades das farmácias com manipulação segundo a RDC 67/2007 (BRASIL, 2007).

GRUPO	ATIVIDADE/NATUREZA DO INSUMO
I	Manipulação de medicamentos a partir de insumos/matérias-primas, inclusive de origem vegetal.
II	Manipulação de Substâncias de Baixo Índice Terapêutico
III	Manipulação de Antibióticos, Hormônios, Citostáticos e Substâncias sujeitas a controle especial.
IV	Manipulação de Produtos Estéreis
V	Manipulação de Medicamentos Homeopáticos
VI	Manipulação de doses unitárias e unitarização de dose de medicamentos em serviços de saúde

Dentre as funções desempenhadas pela farmácia magistral destacam-se a necessidade do controle das matérias-primas, qualificação de fornecedores, controle de monitoramento de todos os processos, controle dos produtos acabados e obediência a Sistema da Qualidade bem implementado. O cumprimento destas funções confere desta forma, a confiabilidade dos pacientes e dos profissionais prescritores (PACKER, 2010).

As principais formas farmacêuticas produzidas em farmácias magistrais estão representadas na tabela 1.

**Tabela 1:** Principais Formas farmacêuticas produzidas em farmácias magistrais

<b>Formas Farmacêuticas</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Sólidas</b>	Cápsulas, pós, granulado e drágeas
<b>Líquidas</b>	Xarope, elixir, gotas, suspensões
<b>Semissólidas</b>	Cremes, pomadas e géis.

### **3.3. Obtenção de formas farmacêuticas cápsulas**

Cápsulas são formas farmacêuticas sólidas no qual o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro que possui diferentes tamanhos e que conforme a sua composição, podem ser duras ou moles (ALLEN; ANSEL; POPOVICH, 2007., BENETTI, 2010., BRASIL, 2010a).

O uso de cápsulas apresenta diversas vantagens e algumas desvantagens conforme descrito no quadro 2.

**Quadro 2:** Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas cápsulas. Fonte: FERREIRA, 2008)

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fácil deglutição</li><li>• Mascaram as características organolépticas</li><li>• Fácil manipulação</li><li>• Baixo risco de contaminação cruzada</li><li>• Boa estabilidade</li><li>• Boa aceitação pelos pacientes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Maior custo de produção</li><li>• Não pode ser fracionada</li><li>• Não são adequadas para fármacos muito solúveis</li><li>• Sensibilidade a fatores como temperatura e umidade</li><li>• Incompatíveis com substâncias higroscópicas</li><li>• Dificuldade de deglutição por crianças e idosos</li></ul>

Os invólucros nos quais estão presentes o princípio ativo e os excipientes, podem ser constituídos de diferentes materiais, como o amido, celulose, polissacarídeo entre outros, mas os principais utilizados são aqueles formados de gelatina (PETROVICK, 2009., BENETTI, 2010., BRASIL, 2010a).

Entre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral mais preparadas nas farmácias magistrais está a cápsula gelatinosa dura. A facilidade de manuseio pelo paciente, a versatilidade com relação à dose e o conteúdo em diversas preparações farmacêuticas, além da capacidade de apresentar proteção ao fármaco, são alguns dos motivos para a sua escolha (PETRY et al., 1998., FERREIRA, 2006).

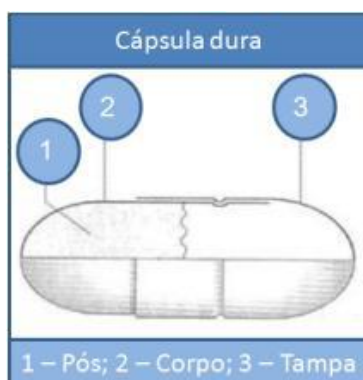
Um dos métodos empregados na produção de cápsulas pelas farmácias magistrais está o processo de mistura das matérias-primas que, após serem trituradas ou misturadas em um gral utilizando o pistilo, são transferidas para um tabuleiro no qual se encontram as cápsulas, em seguida, ocorre à distribuição deste dentro de unidades de dosagem (ALLEN; ANSEL; POPOVICH, 2007). Alguns pontos críticos são observados durante este processo, entre eles destacam-se a mistura, no qual deve ser homogênea, e o fluxo de pós que, levando-se em conta fatores que interferem no processo de manipulação como textura e tamanho das

partículas, deve ser alto para facilitar o preenchimento das cápsulas (AULTON, 2005).

### 3.3.1 Cápsula dura

As cápsulas duras são constituídas por dois invólucros que consistem em duas seções cilíndricas pré-fabricadas no qual o corpo e a tampa apresentam extremidades arredondadas que se encaixam (BENETTI, 2010., BRASIL, 2010a). O preenchimento das cápsulas duras ocorre após ter se realizado o procedimento de trituração e mistura de “princípios ativos e excipientes na forma sólida” (BRASIL, 2010a).

Durante o processo de manipulação, o corpo e a tampa das cápsulas gelatinosas duras são separados, sendo o “corpo preenchido com o pó para que então a tampa possa ser recolocada” (THOMPSON, 2006).



**Figura 3:** Cápsula dura  
Fonte: FERREIRA, 2008

Os invólucros escolhidos para cápsulas gelatinosas duras possuem diferentes tamanhos de acordo com o volume escolhido (FERREIRA, 2008., PINHEIRO, 2008., BENETTI, 2010). Fatores como densidade e compressibilidade são determinantes para a escolha do volume de princípio ativo a ser utilizado (ALLEN; ANSEL; POPOVICH, 2007., BENETTI, 2010). O tamanho e o volume das cápsulas estão representados na tabela 2.

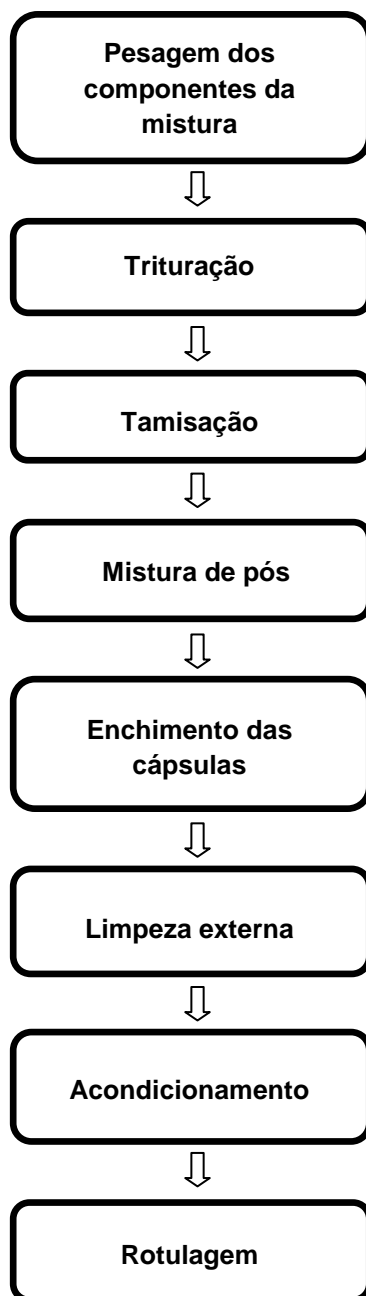
**Tabela 2:** Número e capacidade de volume das cápsulas gelatinosas duras.

<b>Nº da cápsula</b>	000	00	0	1	2	3	4	5
<b>Volume (mL)</b>	1,40	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

As formas farmacêuticas mais preparadas em farmácias magistrais são as cápsulas de gelatina dura, (PETRY et al., 1998., LAMOLHA et al., 2008., PINHEIRO, 2008), sendo a forma de maior frequência nas administrações orais (MARTINS et al., 2003., DE LUCCA et al., 2005).

Estas formas farmacêuticas oferecem dosagem individualizada que pode ser facilmente preparada nestes estabelecimentos. Uma vez que a quantidade de fármaco contida nas cápsulas expressa de maneira exata, ela pode ser empregada para a administração de fármacos de elevada potência biológica (THOMPSON, 2006). Além disso, o farmacêutico pode manipular cápsulas com um único agente terapêutico ou uma combinação de agentes com dose individualizada prescrita por profissionais habilitados (ALLEN; ANSEL; POPOVICH, 2007).

A manipulação de cápsulas gelatinosas duras em Farmácias Magistrais pode ser feito de duas formas; uma seria através de um processo manual (Figura 4) e a outra forma seria a utilização de encapsuladoras semiautomáticas. Nesta última, alguns fatores são determinantes, como a limpeza adequada para minimizar a contaminação cruzada e um sistema sofisticado de exaustão, para impedir a contaminação do ambiente e dos manipuladores. Neste tipo de equipamento, os discos são circulares e confeccionados de aço, logo por serem pesados, dificultam o processo de limpeza e o espalhamento do pó de modo uniforme (PINHEIRO, 2008).



**Figura 4:** Fluxograma com as etapas do processo de manipulação manual de cápsulas gelatinosas duras.

### 3.4. Controle de qualidade de medicamentos

O termo qualidade segundo a International Organization for Standardization (ISO) é definido como “um conjunto de características inerentes que satisfaça as necessidades que são expressas de forma implícita ou obrigatória” (ABNT, 2000). Medicamentos com qualidade são aqueles que possuem identidade, concentração e pureza adequadas ao uso pela população (ICH, 1999). Esses devem atender as



especificações descritas em compêndios oficiais como farmacopeias, e não conter impurezas ou outras substâncias que coloquem em risco a saúde dos pacientes.

O controle de qualidade é responsável pela avaliação de inúmeros parâmetros que conferem a qualidade aos medicamentos, desde a matéria-prima até o produto acabado (SWARTZ et al., 1998). De acordo com a legislação vigente, os medicamentos comercializados devem cumprir com especificações que garantam segurança e eficácia ao consumidor. Estas normas são dinâmicas e devem ser atualizadas para acompanhar a evolução tecnológica dos processos, novos equipamentos e gerenciamento da qualidade (BRASIL, 2003., ICH, 2005., USP, 2009). Entretanto há diferenças no que diz respeito ao rigor na análise dos medicamentos a serem comercializados pela indústria farmacêutica e farmácias de manipulação.

Na indústria farmacêutica, o controle de qualidade consiste em uma parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) em que as atividades envolvidas como amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e liberação, asseguram que os ensaios necessários sejam executados e que os materiais assim como os produtos destinados a venda ou fornecimento não sejam liberados até que a qualidade dos mesmos tenha sido comprovada (BRASIL, 2010).

A ANVISA regulamenta as BPF na Indústria Farmacêutica através da Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. A fim de se padronizar a verificação do cumprimento das BPF em inspeções sanitárias, esta resolução estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos. A máxima segurança do produto depende de testes especiais, pois além dos testes rotineiros de liberação da substância, o processo de identificação deve ser realizado para todo recipiente de matéria-prima de todos os lotes (REICH, 2005., BRASIL, 2010). Com relação as matérias-primas, o responsável pelo controle de qualidade deve garantir que as mesmas sejam testadas quanto a conformidade em relação as especificações de identidade, teor, qualidade, pureza e potência; além da realização do controle em processo e do produto acabado (BRASIL, 2010).

Em farmácias magistrais, uma exigência durante o processo de controle de qualidade seria a determinação do teor e/ou uniformidade do conteúdo do produto acabado em casos específicos e com periodicidade estabelecida. A realização de

análises em laboratórios terceirizados é permitida, porém o contrato deve ser mutuamente acordado entre as partes de modo a evitar equívocos na análise da qualidade. Muitos métodos requerem aparelhagem que devem estar presentes no laboratório da farmácia e com custo reduzido; sendo assim, sua realização deve ser incentivada para que se possa agilizar a garantia da qualidade dos serviços e do produto que estará disponível ao consumo pela população (BRASIL, 2007).

Fazendo-se uma comparação do processo de controle de qualidade realizado pela indústria farmacêutica e pela farmácia magistral, pode-se dizer que a primeira segue os parâmetros preconizados pela farmacopeia ou validando os métodos analíticos e calibração dos equipamentos de controle, enquanto que a segunda, segue as diretrizes dispostas na RDC 67/2007.

O quadro 3 a seguir, faz uma comparação entre testes exigidos pela Farmacopéia Brasileira (2010) e RDC 67/2007.

**Quadro 3:** Testes para formas farmacêuticas sólidas cápsulas.

FB 5 edição (2010)	RDC 67 (2007)
Identificação	Descrição
Determinação de peso	Aspecto
Desintegração	Características organolépticas
Doseamento	Peso médio
Dissolução	
Uniformidade de doses unitárias	

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 MATERIAIS**

#### **4.1.1. Substâncias químicas de referência (SQR)**

A SQR de FLU foi gentilmente cedida pelo laboratório farmacêutico Prati, Donaduzzi & Cia. Ltda (Toledo, Brasil), com teor declarado de 99,9%.

#### **4.1.2. Produtos farmacêuticos**

As cápsulas contendo 100 e 150 mg de FLU foram adquiridas de diferentes farmácias magistrais do município de Macaé-RJ, denominadas de farmácia A (cápsulas contendo 100 mg de FLU) e B (cápsulas contendo 150 mg de FLU) de forma a preservar suas identidades.

#### **4.1.3. Materiais de consumo**

- Como solventes foram utilizados ácido clorídrico com grau analítico P.A. (37%), da marca VETEC QUÍMICA<sup>®</sup>, acetonitrila da marca TEDIA, água destilada e água ultrapura.
- Para o preparo das soluções, foram usadas vidrarias analíticas, incluindo buretas, balões e pipetas volumétricas. Além de béqueres de diversos volumes.
- Para as filtrações das amostras utilizou-se papel de filtro quantitativo, funis, suportes universais e garras. Também foi feito uso de filtros de seringa da marca ALLCROM<sup>®</sup>, contendo membrana de *nylon* com poro de 0,45 µm e 25 mm de diâmetro.

#### **4.1.4. Equipamentos**

As análises qualitativas e quantitativas para avaliação das cápsulas magistrais foram realizadas prioritariamente no Laboratório de Análises

Farmacêuticas e Controle de Qualidade do Curso de Farmácia (UFRJ - campus Macaé). Os principais equipamentos estão descritos a seguir:

#### **4.1.4.1. Espectrofotômetro (UV)**

Os espectros de absorção UV e leituras de absorvância das soluções foram adquiridos no espectrofotômetro PerkinElmer Lambda 35, utilizando-se o software PerkinElmer UV WinLab e cubetas de quartzo de 1 cm.

#### **4.1.1.1 Cromatografo líquido de alta eficiência (CLAE)**

As análises cromatográficas foram realizadas em cromatógrafo a líquido Shimadzu equipado com controlador de sistema CBM-20A operado pelo programa LC Solution Version 1.25. O equipamento é composto de sistema quaternário de bombas LC-20AT, detector de arranjo de fotodiodos (DAD) SPD- M20A, forno CTO-20A, auto-injetor SIL-20A e Desgaseificador DGU-20AS.

#### **4.1.1.2 Desintegrador**

Os tempos de desintegração das 6 cápsulas contendo FLU das farmácias A e B foram obtidos no equipamento de desintegração ETHIK TECHNOLOGY, modelo 301-3, utilizando-se um sistema de cestas e tubos.

#### **4.1.1.3 Dissolutor**

O teste de dissolução foi realizado no dissolutor Nova ética 299-8ATTS seguindo os passos descritos na Farmacopéia Brasileira 5ª edição de 2010. Este consiste de uma base com determinado número de orifícios onde são inseridas as cubas de dissolução. Estas são envolvidas por um recipiente, chamado banho dissolutor onde há um líquido circulante que mantém homogênea a temperatura do mesmo. Acima destes, estão o cabeçote móvel, display de comandos e uma série de correias que movimentam as hastes metálicas com cestas (aparato 1) e pás (aparato 2) de acordo com o número de cubas de dissolução (MARQUES, 2006). Realizado o processo de dissolução, as quantidades de substância ativa dissolvidas

no meio de dissolução foram obtidas em porcentagem no espectrofotômetro, utilizando-se o software PerkinElmer UV WinLab e cubetas de quartzo de 1 cm.

#### **4.1.1.4 Balança analítica**

As pesagens foram realizadas em balança analítica digital do modelo MSU2245-1CE-DU da empresa Sartorius do Brasil Ltda.

#### **4.1.1.5 Banho Ultrassônico**

Amostras foram homogeneizadas em equipamento de banho ultrassônico da marca UNIQUE, modelo Ultracleaner 1600A.

#### **4.1.1.6 Pipetador motorizado**

As soluções foram preparadas com o auxílio do pipetador motorizado da marca HTL, modelo Swift Pet, adaptando-se as pipetas de diferentes volumes conforme necessidade.

## **4.2 MÉTODOS**

### **4.2.1 Preparo da solução estoque da SQR**

Para a preparação da solução estoque, foram pesados 25 mg da SQR de FLU. A substância foi transferida para um balão volumétrico de 25 mL, completando-se o volume com HCl 0,1 M. A solução foi homogeneizada em banho ultrassônico, obtendo-se a concentração de 1 mg/mL de FLU e diluída conforme a necessidade de cada experimento.

### **4.2.2 Preparo das soluções das amostras das cápsulas**

Os conteúdos das 20 cápsulas contendo fluconazol obtidas das farmácias A e B foram retirados e pesados, e então se calcularam os pesos médios. Uma quantidade referente a 99,3 mg de FLU da farmácia A e 58,7 mg da farmácia B foram pesadas. Estas foram transferidas para balões volumétricos de 50 mL nos

quais foram acrescentados 35 ml de HCl 0,1 M. Em seguida, as soluções foram colocadas em ultrassom por 10 minutos, tendo seus volumes completados com o mesmo solvente e obtendo a concentração de 1 mg/mL. Diluições posteriores foram realizadas conforme a necessidade do ensaio.

### **4.2.3 Controle de qualidade das cápsulas magistrais**

A qualidade das amostras obtidas das diferentes farmácias de manipulação foram analisadas através de diferentes experimentos. Para tal, utilizou-se como base os testes preconizados na monografia farmacopeica do medicamento, bem como os métodos gerais para a forma farmacêutica cápsulas do compêndio, incluindo o teste de Identificação, Determinação de peso, Desintegração, Doseamento, Dissolução e Uniformidade de doses unitárias.

#### **4.2.3.1 Teste de Identificação**

Os testes de identificação da SQR e das amostras A e B contendo FLU foram realizados empregando-se a espectrofotometria de absorção no ultravioleta (UV), conforme preconizado na farmacopeia, bem como através da utilização da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Esta última realizada de forma complementar, uma vez que não é preconizada na monografia do fármaco.

##### **4.2.3.1.1 UV**

A identificação do fluconazol nas amostras A e B por espectrofotometria de absorção no ultravioleta foi realizada com uma solução de 0,02% (p/v) em HCl 0,1 M no comprimento de onda de 261 nm. O resultado obtido para as amostras foi comparado com a SQR através da análise da sobreposição dos espectros conforme metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010a).

#### 4.2.3.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

No método cromatográfico, as condições utilizadas estão descritas na tabela 3.

**Tabela 3.** Condições cromatográficas definidas para identificação do FLU.

<b>Parâmetro</b>	<b>Descrição</b>
Coluna	Shim-pack® Shimadzu C <sub>18</sub> (150 x 4,6 mm, 5 µm)
Temperatura	30 °C
Fase móvel	Água e acetonitrila (78:22)
Vazão	0,8 mL/min
Detecção	DAD em 260 nm
Volume de Injeção	20 µl

Para a preparação de 1 L de fase móvel, foram medidos cerca de 780 mL de água ultra pura em uma proveta de 1000 mL; em seguida foram medidos cerca de 220 mL de acetonitrila em uma proveta de 250 mL. Verteu-se o volume de 220 ml de acetonitrila na proveta de 1000 mL onde estava contido o volume de 780 ml de água ultrapura. O volume total foi transferido para um balão de 1000 ml e homogeneizado.

Uma vez condicionado o equipamento, foram injetados separadamente, 20 µL da solução padrão e da solução amostra na concentração de 0,5 mg/mL no qual foram registrados os cromatogramas e seus tempos de retenção.

#### 4.2.3.2 Determinação do peso médio

Foram pesadas, individualmente, em balança analítica, 20 cápsulas de FLU 100 mg e 150 mg das farmácias A e B, respectivamente. Em seguida, removeu-se o conteúdo de cada cápsula com auxílio de cotonetes e pesou-se novamente, desta vez, as cápsulas vazias. Determinou-se o peso médio do conteúdo pela diferença de peso obtidos entre a cápsula cheia e a vazia (BRASIL, 2010a). A média e o desvio padrão relativo (DPR%) dos resultados obtidos foram calculados através do programa Excel, sendo analisados conforme tabela 4, que leva em consideração a forma farmacêutica em análise e a quantidade de fármaco na mesma.

**Tabela 4:** Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas cápsulas. Fonte: (BRASIL, 2010a)

<b>Formas farmacêuticas em dose unitária</b>	<b>Peso Médio</b>	<b>Limites de variação</b>
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300mg 300 mg ou mais	±10% ±7,5%

#### **4.2.3.3 Teste de desintegração**

No teste de desintegração, foi utilizado o aparelho desintegrador. O ensaio consiste em colocar seis cápsulas em cubas apropriadas, utilizando-se água destilada mantida a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  como líquido de imersão. Acionando-se o aparelho, as cestas contendo os tubos com as respectivas amostras (6 de cada farmácia) são submetidas a movimentos verticais em que ao final de 45 minutos, todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas. Foi registrado o tempo que as cápsulas de cada farmácia levaram para desintegrar-se completamente (BRASIL, 2010a).

#### **4.2.3.4 Doseamento**

O teste de doseamento foi realizado utilizando-se os métodos por UV e CLAE, conforme descrições metodológicas dos itens 4.2.3.1.1 e 4.2.3.1.2. Destaca-se que as detecções foram efetuadas em 261 e 260 nm para o método por UV e CLAE, respectivamente.

Uma vez obtidas às absorvâncias e áreas dos picos da SQR e amostras, o teor do ativo deve conter no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada de FLU de acordo com a especificação compendial.

##### **4.2.3.4.1 Espectrofotometria no UV**

Conforme condições metodológicas descritas anteriormente, as soluções amostra e padrão foram analisadas em aparelho espectrofotômetro e as concentrações analisadas foram de 0,2 mg/mL para as farmácias A e B.

Para determinar a concentração de FLU nas cápsulas, procederam-se as leituras das absorvâncias das soluções padrão e amostras a 261 nm. O teor do ativo



foi calculado com base em uma relação percentual entre as absorvâncias do padrão e das amostras, ambos na mesma concentração de trabalho (0,2 mg/mL), considerando o teor (%) da SQR de 99,9% conforme laudo de análise (BRASIL, 2010a).

#### **4.2.3.4 Teste de dissolução**

Foram analisadas seis amostras de cada farmácia em equipamento de dissolução. Utilizou-se o aparato cesta com 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 M à temperatura de  $37,0 \pm 0,5$  °C. Foi aplicada uma velocidade de 100 rotações por minuto (RPM) (BRASIL, 2010b). Decorridos 30 minutos, foram retiradas para análise, alíquotas de 10 mL da região intermediária entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto de cada meio onde estavam as amostras. As alíquotas foram filtradas e tiveram suas respectivas absorvâncias medidas em comprimento de onda de 261 nm no aparelho espectrofotômetro. Para que o produto cumpra o teste, cada unidade deve apresentar resultado maior ou igual a  $Q + 5\%$ . A quantidade de ativo dissolvida no meio foi calculada utilizando uma curva de calibração nas concentrações de 0,025, 0,05, 0,1, 0,15 e 0,2 mg/mL em que a tolerância é acima de 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  que se dissolvem em 30 minutos.

##### **4.2.3.4.1 Curva de calibração**

A construção da curva de calibração tem como objetivo avaliar a linearidade do método utilizado. Esta indica a relação entre a concentração do analito e resposta do método. A quantificação requer que se conheça a dependência entre a resposta medida e a concentração do analito. A linearidade pode ser obtida por padronização interna ou externa e formulada como expressão matemática usada para o cálculo da concentração do analito a ser determinado na amostra real. Uma vez que este parâmetro correlaciona à resposta medida e a concentração do analito na amostra, pode ser expresso através da equação da reta (BRASIL, 2003; ICH, 2005., BRASIL, 2010):

$$y = a + bx.$$

Sendo:

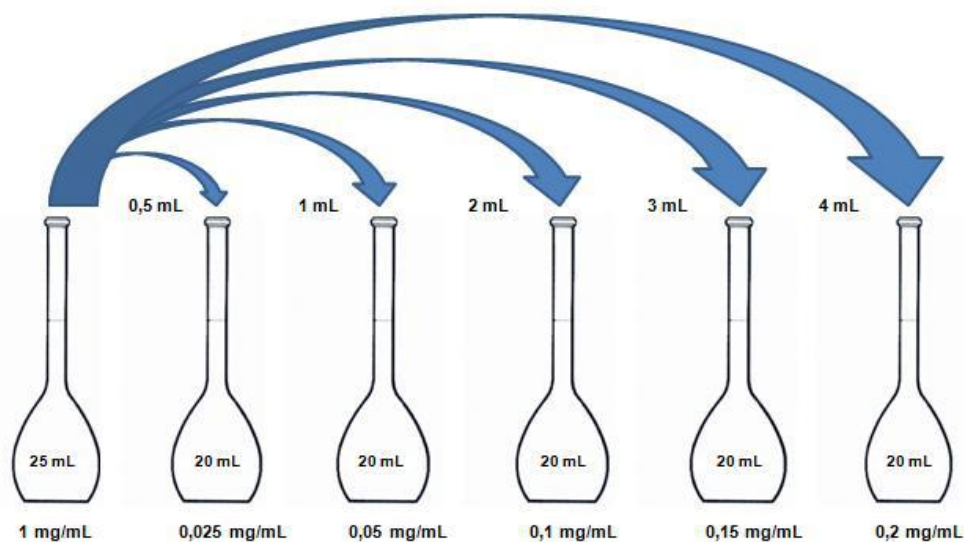
$y$  = resposta medida (absorbância, altura ou área do pico, etc.);

$x$  = concentração;

$a$  = interseção com o eixo  $y$ , quando  $x = 0$ ;

$b$  = inclinação da curva analítica = sensibilidade (BRASIL, 2010).

Para que se obtenha a equação da reta, também chamada de curva analítica, são recomendadas a verificação de, no mínimo, cinco concentrações dentro do intervalo de aplicação do teste. Para realização da curva padrão, foi preparada uma solução de SQR de fluconazol na concentração 1 mg/mL em ácido clorídrico 0,1 M e, a partir desta solução, foram retiradas alíquotas para obter as concentrações de 0,025, 0,05, 0,1, 0,15 e 0,2 mg/mL em balões volumétricos de 20 mL, com posterior preenchimento do volume com HCl 0,1 M. O procedimento ocorreu conforme o esquema da figura 5.



**Figura 5:** Esquema de diluições da SQR (Fluconazol)

#### 4.2.3.5 Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias para cápsulas duras cuja dose e proporção do fármaco sejam respectivamente  $\geq 25$  mg e  $\geq 25\%$ , deve ser determinada pelo método da variação de peso, conforme os dados demonstrados na tabela 5. Assim, esta foi a metodologia empregada na análise das cápsulas de fluconazol de 100 e 150 mg (BRASIL, 2010a).

**TABELA 5:** Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou de Variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco. Fonte: (BRASIL, 2010a)

Forma Farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e proporção do fármaco	
			$\geq 25$ mg e $\geq 25\%$	$< 25$ mg ou $< 25\%$
Cápsulas	duras		VP	UC
	moles	suspensões, emulsões ou géis	UC	UC
		soluções	VP	VP

Para realização do procedimento, pesaram-se individualmente em balança analítica, 10 cápsulas de cada farmácia. Removeu-se o conteúdo das cápsulas e as mesmas foram pesadas, desta vez, vazias. Foi calculado o peso do conteúdo de cada cápsula e, a partir do resultado do doseamento, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada uma. Os resultados individuais foram expressos em porcentagem da quantidade declarada. Calculou-se o valor de aceitação (BRASIL, 2010a). A média e o desvio padrão dos dados obtidos foram calculados através do programa Excel.

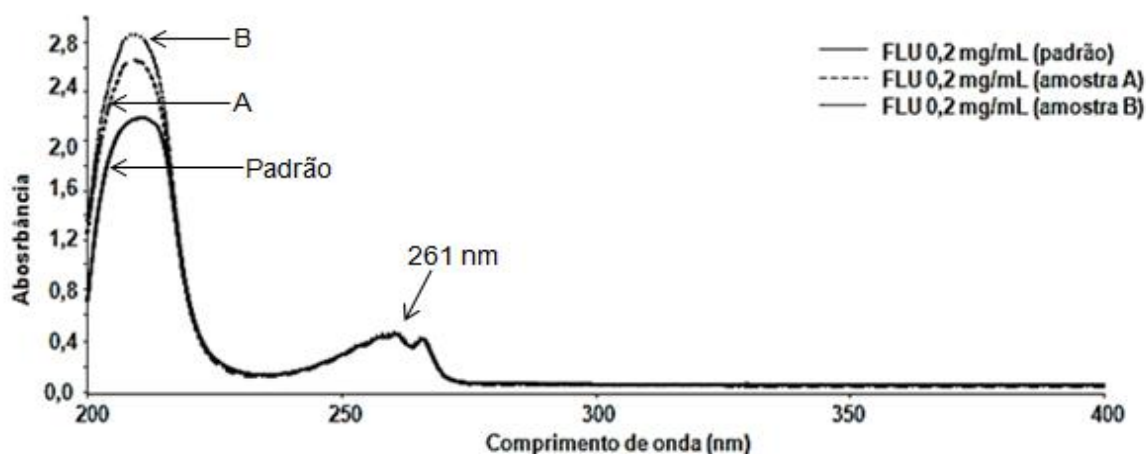
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A importância de medicamentos manipulados ou industriais faz com que a preocupação com a qualidade e segurança desses produtos aumente na mesma proporção, tornando-se imprescindível a realização de ensaios de controle de qualidade em todas as fases do processo. Nesse contexto, foi realizado o controle de qualidade de diferentes amostras obtidas de diferentes farmácias (A e B) do município de Macaé-RJ, buscando analisar os diferentes testes preconizados e a adequação às especificações compendiais envolvendo as formas farmacêuticas sólidas cápsulas.

### 5.1 Identificação

Os métodos espectrofotométricos são frequentemente empregados em análises farmacêuticas. Sua fácil execução e o custo reduzido propiciam a utilização desta técnica no controle de qualidade de inúmeros produtos farmacêuticos. Além da determinação quantitativa, a comparação do perfil espectral permite identificar a substância em análise (ZARBIELLI et al., 2007).

O teste de identificação consiste em uma análise qualitativa da absorvância no qual é possível determinar qual fármaco está presente na amostra, além de detectar contaminações pela comparação dos espectros de absorção da amostra e do padrão da mesma. Os resultados do teste de identificação das amostras e da SQR estão representados na figura 6.

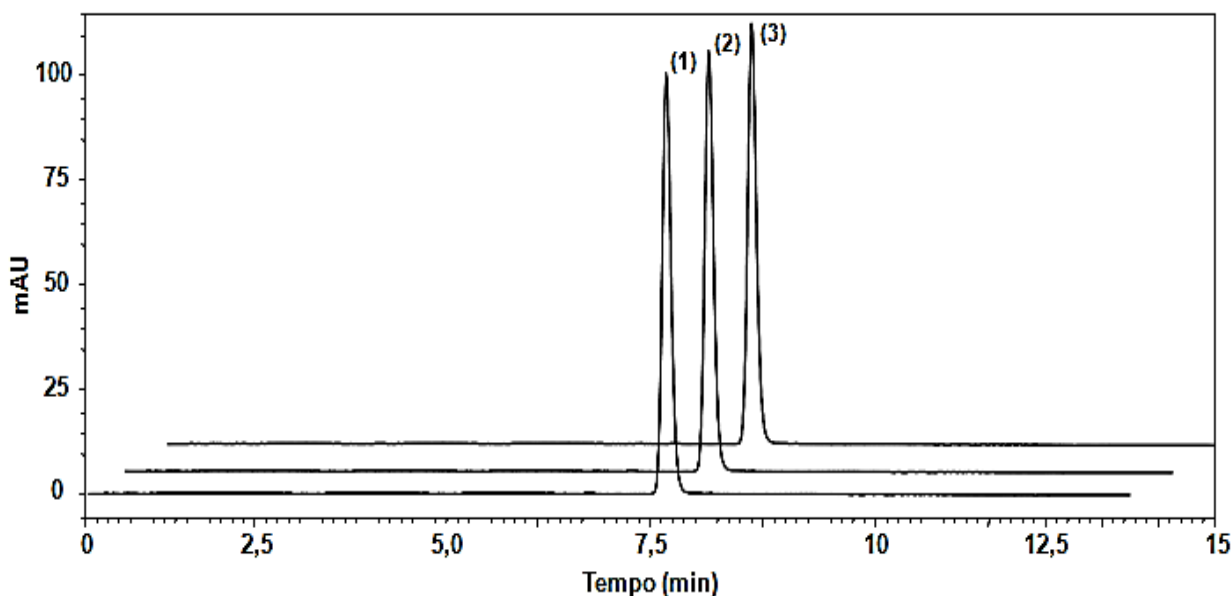


**FIGURA 6:** Gráfico de sobreposição dos espectros de absorção no UV do FLU: solução da SQR (—), solução amostra de cápsulas da farmácia A (---), e solução amostra de cápsulas da farmácia B (.....).

No teste de identificação da SQR e das amostras (A e B), os resultados obtidos foram de acordo com as especificações da monografia do fármaco. Estes podem ser observados no gráfico na faixa de 200 nm a 400 nm, onde as soluções a 0,2 mg/mL em ácido clorídrico 0,1 M apresentaram espectros sobreponíveis, inclusive com máximos de absorvidade em 261nm, cumprindo satisfatoriamente com as especificações do teste (BRASIL, 2010b).

Complementarmente, a identificação foi avaliada utilizando o CLAE por meio da comparação dos tempos de retenção das amostras com aqueles da solução das SQR do FLU.

Assim, as soluções de SQR e amostras nas concentrações de 0,5 mg/mL foram analisadas, obtendo-se os respectivos cromatogramas na figura 7.



**FIGURA 7.** Cromatogramas sobrepostos das soluções das SQR de FLU (1) e amostras das cápsulas da farmácia A (2) e farmácia B (3) nas concentrações de 0,5 mg/mL de FLU.

Como pode ser observado, em todas as soluções analisadas os tempos de retenção foram semelhantes ( $7,55 \pm 0,07$  min), confirmando a identidade do fármaco nas amostras analisadas. Destaca-se que os cromatogramas foram sobrepostos com um pequeno deslocamento de forma a facilitar a visualização. Além disso, vale ressaltar que os espectros obtidos no CLAE referente aos picos da SQR e das amostras A e B na solução de 0,5 mg/ml, apresentaram sobreposição com máximo de absorvidade em 260 nm.

## 5.2 Determinação de peso

O peso médio avalia a qualidade de distribuição do pó que é feita por nivelamento da superfície. Segundo a Farmacopéia Brasileira 5ª edição de 2010, a variação do peso aceitável para cápsulas contendo peso médio inferior a 300 mg é de  $\pm 10\%$ , enquanto que para cápsulas contendo peso médio superior a 300 mg é de  $\pm 7,5\%$ . Os resultados obtidos para cápsulas manipuladas de FLU de 100 e 150 mg, estão representados na tabela 6, 7 e 8.

**Tabela 6:** Peso médio das amostras da farmácia A

	<b>Cápsula cheia (g)</b>	<b>Cápsula vazia (g)</b>	<b>Diferença de peso (g)</b>
Cápsula 1	0,246	0,046	0,200
Cápsula 2	0,252	0,047	0,205
Cápsula 3	0,254	0,047	0,207
Cápsula 4	0,235	0,045	0,191
Cápsula 5	0,254	0,046	0,208
Cápsula 6	0,228	0,046	0,182
Cápsula 7	0,245	0,047	0,198
Cápsula 8	0,243	0,047	0,196
Cápsula 9	0,256	0,046	0,211
Cápsula 10	0,249	0,047	0,202
Cápsula 11	0,246	0,047	0,198
Cápsula 12	0,255	0,047	0,208
Cápsula 13	0,250	0,046	0,204
Cápsula 14	0,255	0,047	0,208
Cápsula 15	0,237	0,047	0,190
Cápsula 16	0,238	0,046	0,192
Cápsula 17	0,227	0,045	0,181
Cápsula 18	0,245	0,048	0,198
Cápsula 19	0,241	0,047	0,195
Cápsula 20	0,239	0,047	0,192
<b>Média</b>			0,198
<b>DP</b>			0,009
<b>DPR%</b>			4,325

**Tabela 7:** Peso médio das amostras da farmácia B

	<b>Cápsula cheia (g)</b>	<b>Cápsula vazia (g)</b>	<b>Diferença de peso (g)</b>
Cápsula 1	0,230	0,051	0,179
Cápsula 2	0,225	0,050	0,175
Cápsula 3	0,225	0,047	0,178
Cápsula 4	0,242	0,053	0,189
Cápsula 5	0,231	0,051	0,180
Cápsula 6	0,232	0,050	0,181
Cápsula 7	0,225	0,050	0,175
Cápsula 8	0,207	0,050	0,157
Cápsula 9	0,226	0,053	0,174
Cápsula 10	0,224	0,050	0,174
Cápsula 11	0,231	0,052	0,179
Cápsula 12	0,228	0,050	0,179
Cápsula 13	0,218	0,053	0,166
Cápsula 14	0,222	0,052	0,169
Cápsula 15	0,230	0,050	0,180
Cápsula 16	0,231	0,052	0,179
Cápsula 17	0,226	0,052	0,174
Cápsula 18	0,222	0,049	0,173
Cápsula 19	0,233	0,052	0,182
Cápsula 20	0,230	0,051	0,179
<b>Média</b>			0,176
<b>DP</b>			0,007
<b>DPR%</b>			3,850

**Tabela 8:** Peso médio das amostras A e B de FLU cápsulas, com o respectivo limite de variação, variação mínima, variação máxima e desvio padrão relativo (DPR).

	<b>Farmácia A (100 mg)</b>	<b>Farmácia B (150 mg)</b>
Peso médio (mg)	0,198	0,176
Limite de variação (%)	10%	10%
Variação máxima permitida (mg)	0,218	0,194
Variação mínima permitida (mg)	0,178	0,158
DPR (%)	4,325	3,850
Resultado	<b>Aprovado</b>	<b>Aprovado</b>

DPR = desvio padrão relativo

Na análise do peso médio das amostras, ambas apresentaram resultados satisfatórios, dentro dos limites preconizados pela Farmacopéia Brasileira (2010); não foram observados valores fora dos limites de  $\pm 10\%$  para cápsulas duras de FLU. Vale destacar que os tamanhos das cápsulas de 100 e 150 mg utilizados pelas farmácias A e B em estudo foram os de números 2 e 1 respectivamente, sendo os mesmos tamanhos utilizados pela indústria farmacêutica.

### **5.3 Teste de Desintegração**

O ensaio de desintegração permite verificar se as cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades de cada amostra são submetidas ao teste. A Farmacopéia Brasileira (2010b) preconiza que, após 45 minutos, as cápsulas devem estar totalmente desintegradas. No ensaio, as amostras A e B se apresentaram dentro desta faixa, sendo a média de tempo de desintegração de 3 minutos para a farmácia A e 6 minutos para a farmácia B.

### **5.4 Doseamento**

#### **5.4.1 UV**

A análise espectrofotométrica quantitativa está diretamente relacionada com a quantidade de luz absorvida. Segundo a Lei de Lambert Beer, o valor da absorvância depende da concentração do analito, do caminho ótico e da absorvância molar da substância, sendo que está vinculada aos seus grupamentos cromóforos. Levando-se em conta essa dependência e o fato de que quando o caminho ótico é zero (ou a concentração é zero), a absorvância também é zero, pode-se definir a equação (BRASIL, 2010a):

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

Onde:

A = absorvância

$\epsilon$  = absorvância molar

b = caminho ótico (cm)

c = concentração ( $\mu\text{g/mL}$ )



A análise dos resultados obtidos no teste de doseamento por espectrofotometria foi feita com base nos critérios de aceitação da Farmacopeia Brasileira 5ª edição para cápsulas de FLU, com variação permitida mínima de 90% e máxima de 110% do valor rotulado. Os resultados do doseamento por espectrofotometria na região do UV, analisados em triplicata, estão representados na tabela 9.

**Tabela 9:** Doseamento espectrofotométrico por absorção no UV das amostras de FLU de 100 e 150mg em cápsulas magistrais.

<b>Amostras</b>	<b>ABS 1</b>	<b>ABS 2</b>	<b>ABS 3</b>	<b>DPR %</b>	<b>Teor %</b>
<b>A</b>	0,411	0,413	0,417	0,739	99,698
<b>B</b>	0,408	0,406	0,417	1,428	98,895
<b>SQR</b>	0,418	0,413	0,415	0,606	-

ABS = Absorvância; DPR % = Desvio padrão relativo

As cápsulas analisadas das Farmácias A e B apresentaram teores dentro da faixa preconizada, estando de acordo com os parâmetros farmacopeicos para o teste de doseamento.

#### **5.4.2 CLAE**

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) consiste em uma técnica de separação baseada na distribuição dos componentes de uma mistura entre duas fases imiscíveis, a fase móvel, líquida, e a fase estacionária sólida, contida em uma coluna cilíndrica. As separações podem ser obtidas por partição, adsorção, troca iônica, exclusão por tamanho ou interações estereoquímicas, dependendo do tipo de fase estacionária utilizada; sendo a primeira, a mais utilizada em análises farmacêuticas. Sua análise quantitativa está envolvida com o cálculo da área dos picos em que as respostas obtidas das amostras, são comparadas com a SQR (BRASIL, 2010a).

Os resultados do doseamento por CLAE, analisados em triplicata, estão representados na tabela 10.

**Tabela 10:** Doseamento por cromatografia líquida de alta eficiência das amostras de FLU de 100 e 150mg em cápsulas magistrais

<b>Amostras</b>	<b>Área 1</b>	<b>Área 2</b>	<b>Área 3</b>	<b>DPR%</b>	<b>Teor %</b>
<b>A</b>	1433024	1428529	1424673	0,292	103,044
<b>B</b>	1364008	1376197	1341396	1,298	98,125
<b>SQR</b>	1386804,807	1386347,265	1686438,174	0,017	-

Na análise dos resultados do teste de doseamento por CLAE, as cápsulas analisadas das Farmácias A e B apresentaram teores dentro dos limites preconizados pela Farmacopéia Brasileira (2010), que estabelece uma variação mínima permitida de 90% e uma variação máxima de 110%.

#### **5.4.3 Comparação entre os métodos de doseamento**

Com o intuito de estabelecer uma comparação e verificar a possibilidade de utilizar indistintamente os métodos de doseamento, realizou-se uma análise estatística comparativa entre os resultados da determinação quantitativa de FLU usando UV e CLAE. Assim, através da aplicação do teste *t*, observou-se diferença não significativa ( $p > 0,05$ ) entre os resultados analisados, demonstrando, portanto, que os métodos são equivalentes para tal finalidade.

Cabe destacar que algumas diferenças podem ser determinantes na escolha das técnicas e devem ser salientadas para adoção pelo controle de qualidade de rotina. O método por CLAE têm como vantagem a automatização, uma vez que seu sistema de injeção pode ser empregado por longos períodos de tempo. Além disso, é um método que possivelmente possa ser empregado na verificação e monitoramento da estabilidade do fármaco. Entretanto, o CLAE é um método mais oneroso, devido à utilização de colunas cromatográficas e solventes, além do volume de resíduo formado. Por sua vez, o UV é uma técnica mais econômica e simples, embora necessite do operador de forma constante, além de sua aplicação em estudos de estabilidade ser limitada quando comparada com técnicas separativas.

## **5.5 Teste de dissolução**

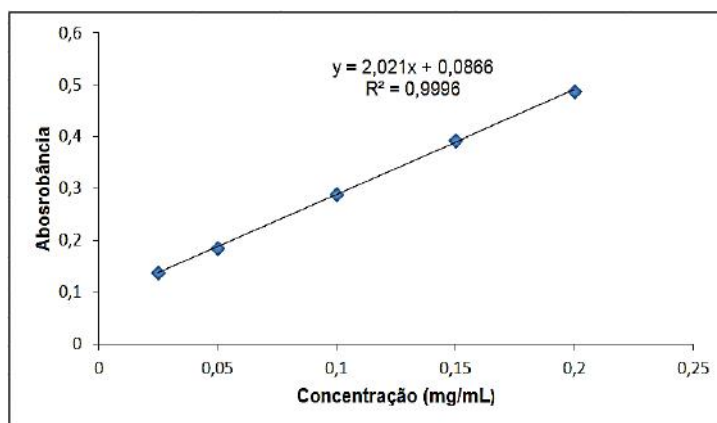
O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob as condições experimentais descritas. O teste tem como objetivo, demonstrar se o produto atende às exigências da monografia do medicamento em cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (BRASIL, 2010a).

Algumas variáveis podem alterar os resultados de um ensaio de dissolução, devendo ser monitoradas a fim de se obter resultados confiáveis. Dentre essas variáveis, destacam-se a forma farmacêutica, solubilidade, o tamanho de partícula e a natureza química do fármaco, excipientes e a tecnologia de fabricação empregada, aparato utilizado, volume do meio empregado, velocidade de agitação, posição e método de amostragem, vibração do sistema, pH, presença de tensoativos, temperatura e viscosidade do meio, método analítico, método de filtração e as condições de estocagem do produto (MARCOLONGO, 2003).

As alíquotas foram retiradas em intervalos de 1 minuto de cada cuba para as 6 amostras das farmácias A e B. Para obtenção dos % dissolvidos, as soluções amostradas foram quantificadas utilizando uma curva de calibração.

### **5.5.1 Curva de calibração**

A determinação quantitativa de FLU no teste de dissolução foi efetuada por espectrofotometria no UV seguindo o procedimento descrito na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010a). A adequabilidade de uma curva depende do coeficiente de correlação ( $r$ ) ou determinação ( $r^2$ ) que, estando próximos da unidade (0,9999), favorecerá a maior precisão do conjunto de pontos experimental e na menor incerteza dos coeficientes de regressão estimados (BRASIL, 2003). Os resultados obtidos, demonstraram uma relação linear entre as concentrações de 0,025 e 0,2 mg/mL, com  $r^2$  de 0,9996 conforme a curva de calibração do FLU representada na figura 8.



**Figura 8:** Curva de calibração para FLU padrão por espectrofotometria de absorção no UV, utilizando solução de ácido clorídrico 0,1 M a 261 nm

Com base na equação da reta obtida pelo modelo linear ( $y = 2,021x + 0,0866$ ), as leituras de absorbância de cada uma das amostras foram substituídas no referido modelo, obtendo-se as respectivas concentrações dissolvidas. Os resultados do percentual de dissolução obtidos para cápsulas manipuladas de FLU 100 e 150 mg, estão representados na tabela 11.

**Tabela 11:** Percentual de dissolução das amostras de cápsulas de FLU de 100 e 150 mg.

Cuba	% de dissolução	
	Amostra A (100 mg)	Amostra B (150 mg)
1	114,181	98,387
2	102,157	97,793
3	104,829	104,028
4	95,032	104,621
5	89,243	101,356
6	103,939	97,496
<b>Média</b>	101,564	100,614
<b>DP</b>	8,606	3,191
<b>DPR (%)</b>	8,474	3,171

DP = desvio padrão; DPR = desvio padrão relativo

Na análise dos resultados do teste de dissolução, ambas apresentaram resultados satisfatórios, dentro dos limites preconizados pela Farmacopéia Brasileira

(2010); não foram observados valores abaixo de 80% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  em 30 minutos.

## 5.6 Uniformidade de Doses Unitárias

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas assegurando a administração de doses corretas (BRASIL, 2010a). Para o cálculo das quantidades individuais estimadas, foram utilizados os resultados do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se a distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas foram calculadas conforme a equação:

$$X_i = P_i \times A/P$$

Onde:

$p_i$  = pesos individuais das unidades testadas

A = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem declarada, determinada no doseamento.

P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento

Após o cálculo das quantidades individuais estimadas, foi calculado o Valor de Aceitação (VA), segundo a equação:

$$VA = | M - \bar{X} | + ks$$

Em que:

$\bar{X}$  = média dos conteúdos individuais, expressa como porcentagem da quantidade declarada;

k = constante de aceitabilidade, se  $n = 10$ , então  $k = 2,4$ , se  $n = 30$ , então  $k = 2$ ;

s = desvio padrão da amostra

M = valor em função da quantidade de ativo realmente adicionado pelo fabricante, descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

As análises devem ser realizadas em dois estágios, primeiro com 10 cápsulas e, se os resultados estiverem fora do valor de tolerância, utiliza-se mais 20 cápsulas. O produto cumpre o teste se o valor de aceitação (VA) calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1 (L1=15). Os resultados para as quantidades individuais estimadas e para o valor de aceitação das farmácias A e B, estão representados na tabela 12.

**Tabela 12:** Percentual de FLU das amostras, obtidos no teste de uniformidade de dose unitária.

	<b>Farmácia A</b>	<b>Farmácia B</b>
<b>Cápsulas</b>	<b>Xi (%)</b>	<b>Xi (%)</b>
<b>1</b>	100,038	100,393
<b>2</b>	102,489	98,317
<b>3</b>	103,389	99,720
<b>4</b>	95,336	106,229
<b>5</b>	104,090	101,235
<b>6</b>	91,185	101,740
<b>7</b>	99,038	98,261
<b>8</b>	97,787	87,879
<b>9</b>	105,340	97,531
<b>10</b>	100,988	97,644
<b>Média</b>	99,968	98,895
<b>DP</b>	4,336	4,664
<b>VA</b>	10,405	11,194

xi = quantidades individuais estimadas; DP = desvio padrão; VA = valor de aceitação.

Os valores de aceitação calculados nas amostras das farmácias A e B apresentaram resultados satisfatórios, sendo ambos menores que o valor de aceitação máximo permitido L1 (L1 = 15), conforme descrito na tabela 10. Logo, pode-se afirmar que a formulação analisada das farmácias A e B, apresentaram homogeneidade e uniformidade de distribuição do fluconazol nas doses individuais, não apresentando desvio na qualidade.

## 6 CONCLUSÃO

A preocupação em produzir medicamentos com qualidade, segurança e eficácia comprovadas deve ser uma tônica de todas as empresas farmacêuticas. Com base nos resultados apresentados no presente trabalho, pode-se concluir que as farmácias A e B, apresentaram resultados satisfatórios para os testes de identificação, determinação de peso, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de doses unitárias, estando dentro dos limites preconizados pela Farmacopéia Brasileira 5<sup>o</sup> edição de 2010, certificando a qualidade das cápsulas de fluconazol manipuladas por estas farmácias. Porém, há necessidade de se realizar o controle de qualidade, pois outras formulações podem não apresentar resultados significativos. Fazendo-se uma análise estatística comparativa para os métodos de quantificação propostos, vale destacar que UV e o CLAE, apresentaram resultados semelhantes, demonstrando que eles podem ser usados de forma intercambiável. Dessa forma, este trabalho contribui para o desenvolvimento científico das ciências farmacêuticas além de proporcionar conhecimento e despertar o interesse de estudantes do curso de farmácia e de outros cursos, além da população sobre como é realizado o controle de qualidade de formulações magistrais contendo fluconazol no laboratório do Campus UFRJ Macaé-RJ. Além disso, este estudo pode contribuir para garantir produtos farmacêuticos magistrais com qualidade, segurança e eficácia terapêutica.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JUNIOR, L. V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. **Formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ARANCÍBIA, A.; PEZOA, R. – **Biodisponibilidade de Medicamentos – Simpósio Internacional I. Santiago**. Editorial Universitária. Universidad de Chile. 1992. 309p.

ASSIS, D. N. **Biodistribuição do fluconazol marcado com Tecnécio<sup>99m</sup>, livre e encapsulado em nanocápsulas, em um modelo experimental de infecção com Candida albicans**. Belo Horizonte, 114f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISSO 9001: 2000: **Sistemas de gestão da qualidade: Fundamentos e vocabulários**. Rio de Janeiro, dezembro, 2000.

AULTON ME. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

BARROS, J. A. C. **Estratégias mercadológicas da indústria farmacêutica e o consumo de medicamentos**. Rev. Saúde Públ. v. 17, p. 377-386, 1983.

BENNETT, E. J. Agentes antifúngicos. As bases farmacológicas da terapêutica; GILMAN, A. G.; GOODMAN, L. S.; GILMAN A. Eds. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2003. p.975-979.

BENETTI, V.M. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina**. 2010. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Farmácia, Universidade do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 2010. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/26836/000758697.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 28 mar. 2015.

BERGOLD, A. M; GEORGIADIS, S. **Novidades em Fármacos antifúngicos: Uma Revisão**. Revista Visão Acadêmica, Curitiba, v.5, n.2, p. 159-172, Jul – Dez/2004.



BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº17 de 16 de abril de 2010**: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: < [ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssesp/bibliote/informe\\_eletronico/2010/iels.abr.10/iels73/U\\_RS-MS-ANVISA-RDC-17\\_160410.pdf](ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssesp/bibliote/informe_eletronico/2010/iels.abr.10/iels73/U_RS-MS-ANVISA-RDC-17_160410.pdf)> Acesso em: 5 abr. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº37, de 06 de julho de 2009**. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 08 de julho de 2009, Seção 1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº67, de 8 de outubro de 2007**. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de outubro de 2007, Seção 1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº87, 21 novembro de 2008**. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 de novembro de 2008, Seção 1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003**. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, de 2 de junho 2003.

BRASIL. Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT – NBR ISO9000 2: **Normas de Gestão da Qualidade e Garantia da Qualidade**: diretrizes gerais para a aplicação nas normas ISO9001, 9002 e 9003, **2000**.

BRASIL. **Farmacopeia brasileira. 5. ed. v. 1**. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 210a.

BRASIL. **Farmacopeia brasileira, 5. ed. v. 2**. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010b.

BUURMA H, de Smet PA, van den Hoff oP, Sysling H, Storimans M, Egberts AC. **Frequency, nature and determinants of pharmacy compounded medicines in Dutch community pharmacies**. Int J Clin Pharm 2003; 25(6):280-87.

CABRAL FILHO AM. **Manipulados com mais qualidade**. São Paulo; 2005. Disponível em: <<http://www.anfarmag.com.br>> Acesso em: 29 mar. 2015.

CARRILLO-MUÑOZ, A.J.; GIUSIANO, G.; EZKURRA, P.A.; QINDÓS, G. (2006). **Antifungal agents: Mode of action in yeast cells.** Rev. Esp. Quimioterap., 19(2), 130-139.

COELHO, H; MATINATTI, A.N.F.; ARAÚJO, M.B.; BERGOLD, A.M.; BUENO, F. **Análise químico-farmacêutica do Fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 40, n. 2, abr./jun., 2004.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas.** Editora Guanabara Koogan. 6ª edição. Rio de Janeiro, 2008. Pág. 565.

DAMAS, G.B.; Mir<sup>a</sup>, M.; CAMP<sup>S</sup>, I.; NEVES<sup>a</sup>, P.; DORIGUETTO, A.C, 2009. **“Estudo de novas formas polimórficas de fármacos por difração de raios X”**, Proceedings of the 19th Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia, Belo Horizonte, MG, Brazil.

DE LUCCA, J.M.; TEIXEIRA, R.M.; TEIXEIRA, H.F.; KOESTER, L.S. **Cápsulas duras com enchimento líquido ou semi-sólido: uma revisão sobre sua produção e aplicação na liberação de fármacos.** Farm. Bonaerense, Buenos Aires, v. 24, n. 3, p. 458-467, 2005. Disponível em: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP\\_24\\_3\\_6\\_1\\_ZYS41T8N9P.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_6_1_ZYS41T8N9P.pdf)>. Acesso em: 28 mar. 2015.

FERREIR, A.O. **Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica.** 2006. 163 f. [Dissertação] – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; 2006. Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/59/teses/663458.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2015.

FERREIRA, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** Juiz de Fora, 2008. p. 96-139. v.1.

FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL 2010: **Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.** – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

GOODMAN & GILMAN. - **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 9<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill Interamericana editores. p.1436. 1996.

GU, X.J.; JIANG, W. **Characterization of polymorphic forms of fluconazole using Fourier-transform raman spectroscopy.** Journal of Pharmaceutical Science, v.84, p.1438-41, 1995.

ICH. **Validation of Analytical Procedures:Text and methodology Q2(R1).** International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Suíça, 2005, p. 1-13.

ICH. **Specification:** test procedures and acceptance criteria for new drugs substances and new drug products: chemical substances, Q6A, 1999. Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/qualitysingle/article/specifications-test-procedures-andacceptance-criteria-for-new-drug-substances-and-new-drug-produc.html>> Acesso em: 5 abr. 2015.

IPB. **Fármacos para Tratamento de Infecções Fúngicas Sistêmicas.** 2010 Blog. Infecções fúngicas. Disponível em: <<http://infungicas.blogspot.com.br/2010/12/farmacos-para-tratamento-de-infecoes.html>> Acesso em 29 mar. 2015.

JANSSEN, P.A.J.; VANDEN BOSSCHE, H. **Mode of action cytochrome P<sub>450</sub> monooxygenase inhibitors. Focusonazole derivates.** Arch. Pharm. Chem. Sci., Copenhagen, v. 15, p. 23-40, 1987.

JR, I.D.S.; SOUZA, I.A.M.; BORGES, R.G.; SOUZA, L.B.S.; SANTANA, W.J.; COUTINHO, H.D.M. **Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol.** Revista Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 3, jul./set. 2005.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico guanabara.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.18.18-18.19.

KOWALSDY, S. F.; DIXON, D. M. **Fluconazole: a newantifungal agent.** Clin. Pharmacy, New York, v. 10, p.179-190, 1990.

LAMOLHA, M.A. **Vantagens da utilização de excipiente semi-sólido na manipulação de fármacos de classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica.** Encarte Técnico Anfarmag, São Paulo, n. 75, nov.-dez, 2008. Disponível em: <<http://www.anfarmag.org.br/documentos/encartetecnico74022009.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2015.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** 2003. 127 p. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARQUES, M.F - Workshop: **Testes de Dissolução Segundo a U.S. Pharmacopoeia.** São Paulo, 2006.

MARINHO, F.D.M.; ZANON J.C.C.; SAKURAI, E.; REIS, I.A.; LIMA, A.A.; SOARES C.D.V. **Quality evaluation of simvastatin compounded capsules.** Braz J Pharm Sci 2011; 47(3):495-502.

MARTINELLI, H.K.; CASTELLANI A.M.; GONÇALVES J.E.; GONÇALVES R.A.C. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná.** Acta Sci. Health Sci. 2005; 27(2): 137-43.

MARTINS, G.Z.; OLIVEIRA, W.P. **Utilização do leito de jorro para a aplicação de revestimento entérico em cápsulas gelatinosas duras.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v. 39, n. 3, jul.-set., 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v39n3/09.pdf>>. Acesso em: 29 mar 2014.

NAKAMURA, H.M.; CALDEIRA, S.M.; AVILA, M.A.G. **Incidência de infecções fungicas em pacientes cirúrgicos:** Uma abordagem retrospectiva. p. 49-57, 2013.

PACKER, J.F. **Controle e Garantia da Qualidade Aplicada à Farmácia com Manipulação.** 2010 Artigo técnico. Disponível em: < <http://semanaracine.com.br/2010/05/07/controle-e-garantia-da-qualidade-aplicados-a-farmacia-com-manipulacao/>>. Acesso em: 29 mar. 2015.

PARK, J.S.; YU, KA.; KANG, T.H.; KIM, S.; SUH, Y.G. **Discovery of novel indazole-linked triazoles as antifungal agents.** Bioorganic & Medicinal. Chemistry Letters, v.17, p.3486-3490, 2007.

PETROVICK, P.R. Tecnologia farmacêutica IF 2009/1: **polígrafo de acompanhamento.** Porto Alegre: UFRGS, 2009.

PETRY, R.D.; SOUZA, T.P.; SILVA, F.A, HERBELÉ, G.; SILVA, W.B.; FLECK, J.D.; BASSANI, V.L.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R.; GUTERRES, S.S. **Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina.** Cad Farm. Porto Alegre, 1998;14:13-9.

PFIZER CANADA INC. **Product Monograph.** Antifungal agent (DIFLUCAN 150 mg) p. 1-27, 2010. Disponível em: <<http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/DIFLUCAN%282%29.pdf>>. Acesso em 29 mar. 2015.

PINHEIRO, G.M. **Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral: preparação de cápsulas gelatinosas duras.** 2008. 124 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2008. Disponível em:<[http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select\\_action=&co\\_obra=135164](http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=135164)>. Acesso em: 29 mar. 2015.

REICH, G. **Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications.** Advanced Drug Delivery Reviews 57, 2005, p. 1109–1143. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X05000578>> Acesso em 05 abr. 2015.

RETTORE, E.; MOSTARDEIRO, C.P.; KRATZ, C.P. **Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Fluoxetina Manipuladas em Algumas Farmácias do Município de Santo Ângelo – RS.** Revista Contexto Saúde, Editora Unijuí, Vol. 7 nº 13, Julho/Dezembro, 2007. Pág 7-14.

ROSENBERG, F.J. **Mecanismos legais de controle da segurança do medicamento.** Rev. de Direito Sanitário. v. 2, n.1, p. 103-112, 2001.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A.A.M. **Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor.** Rev Saúde Pública 2006; 40(5):921-7.

SILVA, L.C.V.; RIBEIRO, P.R.S.; CARVALHO, G.G.C. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de piroxicam.** Cienc Cult 2011; 7(1): 39-49.

SILVA, PENILDON. Farmacologia. 8ª edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2010. Pág. 1081.

SILVA, R. F.; FILHO, A.P.N.; SANTOS, C. R. **Avaliação retrospectiva do processo de produção de cápsulas em farmácias de manipulação através do controle estatístico de processo.** IV Congresso Nacional de Excelência em Gestão. p. 1-23, 2008.

SWARTZ, M.R.; KRULL, I.S. **Validação de Métodos Cromatográficos.** *Pharmaceutical Technology*.1998(2):12-20.

THOMPSON, J.E. **A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos.** Porto Alegre: Artmed, 2006.

USP 32. **The United States Pharmacopeia.** 32 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2009.

WILLIAMS, D.A.; LEMKE T.L – **Foye's Principles of Medicinal Chemistry.** 5<sup>a</sup>ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins.p.1114. 2002

ZAIDA, A.N.; AL-RAMAHIB, R.; SHAHEDC, Q.; SALEHC, B.; ELARAJB, J. **Determinants and frequency of pharmaceutical compounding in pharmacy practice in Palestine.** *Int J Pharm Pract* 2012; 20:9-14.

ZARBIELLI, G.M.; MACEDO, S.; MENDEZ, L.A. **Controle de Qualidade de Cápsulas de Piroxicam Manipuladas em Farmácias do Município de Erechim (RS).** *Infarma*, v.19, nº 1/2, p. 17-23, 2007.

ZARDO, V.; MEZZARI, A. **Os antifúngicos nas infecções por cândida SP.** *News Lab*, v. 63, p. 136-6, 2004.

## ANEXO A

### FLUCONAZOL CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{12}F_2N_8O$ .

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluconazol com 20 mL de metanol. Filtrar e evaporar o filtrado até *secura*. O resíduo responde ao teste A. de *Identificação* da monografia de *Fluconazol*.

B. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,02% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo em 261 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de fluconazol SQR.

C. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,25 g da amostra em 5 mL de acetona e filtrar. Adicionar, sob agitação, cinco a oito gotas de ácido crômico a 5% (p/v). Produz-se precipitado em cinco segundos.

D. Adicionar 3 mL de cloreto férrico a 1% (p/v) em ácido acético glacial a uma quantidade do pó equivalente a 50 mg de fluconazol e agitar. Adicionar ácido sulfúrico M cuidadosamente pelas paredes do tubo. A coloração deve passar a alaranjado e amarelo.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método A. de *Doseamento*.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO

**Método de dissolução:** ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

**Aparelhagem:** cestas, 100 rpm

**Tempo:** 30 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e medir as absorvâncias das soluções em 261 nm (5.2.14), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{15}H_{12}F_2N_8O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de fluconazol SQR na concentração de 0,02% (p/v), preparada no mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{15}H_{12}F_2N_8O$  se dissolvem em 30 minutos.

#### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,02% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 261 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{15}H_{12}F_2N_8O$  nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 260 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e acetonitrila (78:22).

*Solução amostra:* pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de fluconazol SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{15}H_{12}F_2N_8O$  nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

