

Qualidade de capsulas manipuladas fluconazol 150mg em comparação com o genérico da cidade de Cascavel.

THOMAZIN, Nícolas Colombari

COELHO, André

MATHIAS, Fernanda

ZANIN, Giovani Douglas

RESUMO

Introdução: Para fabricação de medicamentos manipulados com segurança e qualidade é necessário que as farmácias magistrais cumpram as regulamentações propostas pelas Boas Práticas de Manipulação em Farmácias definidas pela RDC 67/07. Mesmo com a obrigatoriedade desta resolução e das inspeções sanitárias, existe um número considerável de estabelecimentos que descumprem os seus requisitos, evidenciado por diversos estudos que verificam irregularidades nos produtos manipulados. O fluconazol é o medicamento mais empregado no tratamento da candidíase muco-cutânea. Sua atividade contra fungos dimórficos está limitada à doença por coccidioides, em particular na meningite, na qual as altas doses de fluconazol com frequência evitam o uso de anfotericina B intratecal. **Objetivo:** Verificar a qualidade das capsulas magistrais de fluconazol de Cascavel-Paraná. **Metodologia:** A amostra analisada foram capsulas magistrais de fluconazol 150 mg em comparação as capsulas de fluconazol 150 mg genérico. Os testes foram realizados conforme a monografia de cápsula de fluconazol conforme farmacopeia brasileira sexta edição, onde foi realizado o peso médio, desvio padrão, desvio padrão relativo, desintegração, doseamento e dissolução. **Resultado:** Desvio padrão relativo do peso médio: 3,7224% do manipulado e 3,2848% do genérico, desintegração: 8 minutos para ambas as amostras, doseamento: teor de 96,18% com DPR de 0,8104% (manipulado) e 98,73% com DPR de 0,2239% (genérico), dissolução: 83,50% a 102,02% com média de 93,06% para as capsulas manipuladas e 89,56% a 101,34 para as capsulas genéricas com média de 95,14%. **Conclusão:** Em todos os testes realizados, as capsulas magistrais e genéricas de fluconazol, foram aprovadas, assim comprovando sua qualidade.

PALAVRAS-CHAVES: Controle de qualidade; Fluconazol; Farmácia de manipulação.

1. INTRODUÇÃO

Em farmácias de manipulação, cápsulas são as formas farmacêuticas mais utilizadas, por sua facilidade de produção e altos níveis de aceitação entre os pacientes. Para a sua produção devem ser cumpridas as especificações exigidas pelas farmacopeias, que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que devem ser realizados visando assegurar a garantia do produto final (MATTE, 2019).

Ponderando que um desvio na qualidade do produto finalizado pode acarretar riscos à saúde do paciente, é necessário que nestes estabelecimentos todas as etapas envolvidas no processo sejam controladas e monitoradas, de forma a garantir a qualidade e a segurança aos pacientes (MATTE, 2019).

O fluconazol é membro da classe dos antifúngicos triazóis. Possui excelente penetração no líquido cefalorraquidiano em meninges normais e inflamadas. Ele inibe a síntese do ergosterol da membrana do fungo do mesmo modo que o cetoconazol. O fluconazol é eficaz contra a maioria das formas mucocutâneas de candidíase. Entre os efeitos adversos do fluconazol é possível citar, urticária, náuseas e vômitos. Deve haver cautela com os pacientes que tem disfunções hepáticas. O fluconazol é teratogênico e, como os outros azóis, não deve ser usado durante a gestação (CLARK, 2013).

O controle de qualidade dos medicamentos visa garantir que os produtos que serão distribuídos apresentem-se dentro das especificações estabelecidas e, portanto, cumprem a finalidade a que se propõe, ele pode ser dividido em controle de qualidade físico-químico e microbiológico. (HESS, 2016).

Esse trabalho possui o objetivo de verificar a qualidade das cápsulas magistrais de fluconazol 150mg em comparação com o mesmo medicamento genérico.

2. MATERIAIS E METODOS

MATERIAIS

Espectrofotômetro; Cubeta; Béquer; Pipeta; Pipeta volumétrica; Balança analítica (Gehaka AG200); Balão volumétrico; Banho de ultrassom (Unique; Vidro de relógio; Capsulas magistrais de fluconazol 150mg da Farmautil; Capsulas genéricas de fluconazol 150mg da Medquímica; Ácido Clorídrico 1M; Água purificada, Dissolutor (Nova ética Mod.299); Desintegrador (Electrolab ED-2L).

DOSEAMENTO

Procedimento de doseamento teve como base as técnicas presentes na farmacopeia brasileira 6ª edição em seu segundo volume, realizando os conforme descrito na monografia de capsulas de Fluconazol, seguindo detalhadamente a operação em espectrofotometria de absorção no ultravioleta. A solução padrão preparada na mesma concentração e mesmo solvente. Leituras realizadas a 261 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero, e posterior cálculo com os valores obtidos. (ANVISA, 2019).

Para a solução SQR foi utilizado o mesmo pó de fluconazol que foi utilizado para a confecção das capsulas manipuladas.

PESO MÉDIO E DESVIO PADRÃO

Para determinar o peso médio será pesado 10 capsulas de fluconazol 150mg. A partir do peso médio será calculado o desvio padrão e o desvio padrão relativo. (BRASIL, RDC nº 67, de 08 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. Brasília, DF, 08 out.).

DESINTEGRAÇÃO

Teste conforme a monografia de capsula de fluconazol presente na sexta edição da farmacopeia brasileira, para o teste de desintegração são utilizados seis capsulas de ambas as marcas a se comparar. O desintegrador consiste em um aparelho ao qual possui duas cestas com seis tubos, local onde adicionamos o material a analisar, posterior ao material a um disco ao qual impede o analito

de sair durante o processo, o aparelho realiza o processo de mergulho das cestas em recipiente acondicionado com água mantida a $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ (ANVISA,2019).

DISSOLUÇÃO

Para o teste de dissolução utiliza-se um aparelho ao qual dispõe de seis cestas ao qual ira o analito, em um meio de dissolução contendo ácido clorídrico 0,1M, durante 30 minutos. Posteriormente ao teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrando-a e realizando leitura da absorvância das soluções em 261 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. O cálculo consiste na quantidade de fluconazol dissolvida no meio, comparando com as leituras obtidas com a da solução de fluconazol SQR na concentração de 0,02% (p/v), preparada no mesmo solvente, para resultado positivo a amostra deve conter 80% do teor declarado dissolvida em 30 minutos. (ANVISA,2019).

Para a solução SQR foi utilizado o mesmo pó de fluconazol que foi utilizado para a confecção das capsulas manipuladas.

3. DISCUSSÃO E RESULTADOS

PESO MÉDIO E DESVIO PADRÃO

Na tabela 1 são apresentados os resultados relacionados ao peso médio:

	Peso médio (g)	Desvio padrão (g)	DPR (%)
Manipulado	0,2194	0,008167	3,7224
Genérico	0,4196	0,13783	3,2848

Fonte: Produção do autor.

Para aprovação as capsulas necessitam ficar com um desvio de peso menor que 4%, dando uma margem para que cada capsula tenha uma quantidade aproximada de fármaco e excipientes, demonstrando um padrão para a qualidade do medicamento.

O coeficiente de variação é usado para analisar a dispersão em termos relativos a seu valor médio quando duas ou mais séries de valores apresentam unidades de medida diferentes. Dessa forma, podemos dizer que o coeficiente

de variação é uma forma de expressar a variabilidade dos dados excluindo a influência da ordem de grandeza da variável. Como o coeficiente de variação analisa a dispersão em termos relativos, ele será dado em %. Quanto menor for o valor do coeficiente de variação, mais homogêneos serão os dados, ou seja, menor será a dispersão em torno da média. (RIGONATTO, 2018).

Tanto o manipulado e o genérico foram aprovados nesses testes, a diferença entre o peso das amostras se dá devido ao tamanho da capsula utilizada, as cápsulas do medicamento manipulado eram menores, e necessitavam menos excipientes, enquanto as do medicamento genérico eram maiores e necessitavam ser preenchidas com mais excipiente.

DESINTEGRAÇÃO

Na tabela 2 são apresentados os resultados do teste de desintegração:

	Tempo
Manipulado	7,15 minutos
Genérico	7,34 minutos

Fonte: Produção do autor.

O teste de desintegração possibilita verificar se comprimidos ou cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, de modo a identificar o tempo necessário para um comprimido ou capsula se fragmentar no estomago ou seu local desejado. (ANVISA, 2019).

Durante os testes ambas as capsulas obtiveram o tempo próximo a 8 minutos até total desintegração, apesar das capsulas manipuladas iniciarem o processo antes de fragmentação.

DOSEAMENTO

Na tabela 3 são apresentados os resultados do teste de doseamento:

	Média (%)	DPR (%)
Manipulado	96,18	0,8104
Genérico	98,73	0,2239

Fonte: Produção do autor.

O doseamento é um teste que consiste na realização de análises que visa quantificar o teor de substância ativa em medicamentos, os valores necessitam estar entre 90% a 110% para aprovação.

O teste foi aprovado, pois a capsula manipulada possui 96,18% do teor declarado, em comparação com a análise do genérico que também foi aprovado com 98,73% da quantidade declarada.

DISSOLUÇÃO

Na tabela 4 são apresentadas as médias dos resultados do teste de dissolução:

Manipulado		Genérico	
Média	DPR (%)	MÉDIA	DPR (%)
93,06%	8,0352%	95,14%	4,4783%

Fonte: Produção do autor.

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 condições experimentais descritas. (ANVISA, 2019)

A dissolução atingiu um resultado favorável à aprovação das capsulas magistrais, durante o teste os analitos colocadas no aparelho obtiveram uma concentração entre 83,50% a 102,02% resultando numa média de 93,6%, entretanto o teste não seguiu como indicado em razão do aparelho não estar comportando seis cestas para realização do teste, sendo assim realizado com cinco amostras, efetuando uma comparação com resultados das capsulas genéricas obtiveram uma concentração entre 89,56% a 101,34% resultando numa média de 95,14%, uma diferença não distante da obtida com o medicamento manipulado testado.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que o fluconazol 150mg manipulado presente em cascavel, apresentam qualidade em relação ao mesmo genérico, uma vez que as capsulas magistrais e as genéricas foram aprovadas em todos os testes propostos estando de acordo com as especificações da farmacopeia brasileira.

REFERENCIAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, volume 1.** 6ª Ed. Brasília, 2019b.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, volume 2, Insumos Farmacêuticos e Especialidades.** 6ª Ed. Brasília, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 08 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. Brasília, DF, 08 out.

CLARK, M. A.; FINKEL, R.; REY, J. A.; WHALEN, K. **Farmacologia ilustrada.** 5ª Ed, pg. 434, 2013.

CORRÊA, J. C. R.; VANZELA, N. M.; SILVA, T. D.; SOARES, C. D. V.; SALGADO, H. R. N. **Assessment of the quality of compounded fluconazole capsules marketed in the region of Araraquara (SP, Brazil).** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 1 de abril, 2014

FANTIM, L. L. M.; RODRIGUES, R. L.; **AVALIAÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO EM FARMÁCIAS DE MOGI GUAÇU E MOGI MIRIM-SP.** 2019

HESS, B. H. **CONTROLE DE QUALIDADE NA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS.** Neoprospecta, 2016

Katzung, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica.** 13ª ed. 2017

MATTE, F. C.; ASSIS, K. A.; BOBEK, V.B.; LYRA, A.M. **CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS DE FLUCONAZOL ADQUIRIDAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS E COMERCIAL DE IRATI-PR.** Revista Journal of Health 22ª Edição, 2019.

RIGONNATO, M. **Coeficiente de variação.** Mundo educação, 2018. Disponível em:<https://mundoeducacao.uol.com.br/matematica/coeficiente-variacao.htm#:~:text=O%20coeficiente%20de%20vari%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A9,ordem%20de%20grandeza%20da%20vari%C3%A1vel>.