

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FORMULAÇÕES CONTENDO FLUCONAZOL MANIPULADAS EM FARMÁCIAS

**SILVA, E. P. O.^{1,2}, MARQUES, E. A. L.¹, MARTINOLLI, K.¹, BENASSI, S. M. M.¹,
SANTOS, P. M.³, BELTRAME, M.², SAKANE, K. K.³, RAFAEL J. A.¹**

¹ Faculdade de Ciências da Saúde – FCS - Universidade do Vale do Paraíba – São José dos Campos – São Paulo – Brasil.

² Laboratório de Síntese Orgânica. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D – Universidade do Vale do Paraíba – São José dos Campos – São Paulo – Brasil.

³ Laboratório de Espectroscopia no Infravermelho – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D – Universidade do Vale do Paraíba – São José dos Campos – São Paulo – Brasil.

Avenida Shishima Hifumi nº 2911, S. J. Campos, www.univap.br

erapos@gmail.com, eduardo_luquetti@hotmail.com, katimartinoli@bol.com.br, sibiomm@yahoo.com.br, patriciams@univap.br, beltrame@univap.br, kumiko@univap.br, janirafael@yahoo.com.br

Resumo- O controle de qualidade é uma etapa imprescindível no processo de manufatura de medicamentos, independentemente da escala de produção. O presente trabalho tem por objetivo verificar alguns parâmetros de qualidade como, peso médio, teor do conteúdo de cápsulas de fluconazol de 150 mg e teste de dissolução. Foram avaliadas três farmácias do município de São José dos Campos (um lote por estabelecimento). O peso médio foi realizado conforme métodos descritos pela Farmacopeia Brasileira IV edição (1988). Por espectroscopia FT-IR foi verificada a presença do princípio ativo nos três medicamentos comerciais. Todas as amostras foram aprovadas no teste de peso médio, no entanto não foram obtidos resultados quanto ao teor. No teste de dissolução, nenhuma amostra apresentou uma liberação efetiva do princípio ativo. Esses resultados evidenciam problemas na falta de monografia para o medicamento em estudo e de padronização pelas farmácias de manipulação no preparo das fórmulas magistrais.

Palavras-chave: Controle de Qualidade, Cápsulas, Fluconazol

Área do Conhecimento: Farmácia

Introdução

O controle de qualidade sempre esteve presente na indústria farmacêutica, visto alto padrão de qualidade que os produtos farmacêuticos devem possuir (WATSON, 2005). O controle de qualidade é imprescindível no processo de manufatura de medicamentos independente da escala de produção (DE MARIA; SANTINHO, 2008) Considerando que a qualidade na área da saúde deve ser requisito obrigatório por não se tratar somente de práticas comerciais, mas também de questões como ética, moral e legislação, a realização de testes comparando parâmetros, sejam eles físicos, químicos ou microbiológicos tem sido de grande relevância e utilidade (GIL, 2007).

Os produtos e práticas farmacêuticas afetam a segurança do consumidor, por este motivo o setor farmacêutico é regulado por leis próprias, e no que diz respeito a padrões de qualidade apresentam exigências bastante rígidas. Os fabricantes seguem padrões de qualidade sendo eles: os obrigatórios (legais) e os voluntários (diferenciais) que são estabelecidos pela política de qualidade do próprio fabricante (GIL, 2007). Os resultados obtidos irão mostrar se todas as farmácias analisadas seguem os principais métodos de controle de qualidade,

assegurando assim a qualidade do produto final (GIL, 2007).

O fluconazol é considerado uma droga para micoses sistêmicas e infecções superficiais. O fluconazol foi o primeiro antifúngico de uma nova subclasse de antifúngicos triazóis sintéticos. Ele foi desenvolvido pelo laboratório Pfizer, em Sandwich, Inglaterra, em 1970 e foi aprovado pelo FDA e introduzido nos Estados Unidos em 1990 com o nome de Diflucan® (ASSIS, 2010). É um agente antifúngico bis triazólico cuja denominação é 2-(2,4-difluorfenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-propanol (ASSIS, 2010).

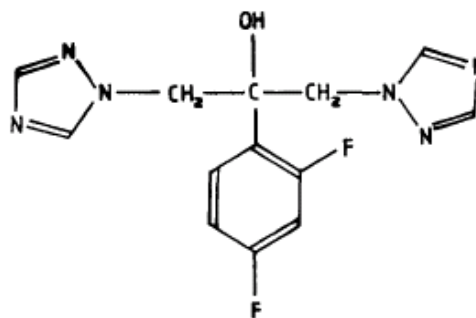


Figura 1- Fórmula estrutural do fluconazol

Em farmácias de manipulação, o fluconazol é comercializado em cápsulas. As cápsulas utilizadas são as do tipo dura e seus invólucros constituídos de gelatina, açúcar e água. Podem ser transparentes ou coloridas, sendo as coloridas mais utilizadas, interpretando suas diferentes colorações como fator de distinção entre os diversos fármacos (ALLEN et al., 2007). O presente trabalho tem por objetivo verificar alguns parâmetros de qualidade de cápsulas de fluconazol de 150 mg de farmácias de manipulação de São José dos Campos – São Paulo – Brasil.

Metodologia

Foram avaliadas amostras de cápsulas gelatinosas duras contendo 150 mg de fluconazol de três farmácias de manipulação, que no presente trabalho serão designados por Farmácia A, Farmácia B e Farmácia C. Utilizaram-se, nas análises, padrão de referência secundário de fluconazol fornecido pela Farmácia Formularte (São José dos Campos – São Paulo). As análises foram realizadas no Núcleo Farmacêutico e Biomédico - NUFABI da Faculdade de Ciências da Saúde e no Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento - IP&D, ambos na Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP.

A determinação do peso das cápsulas foi realizada conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 4^o Ed (1988). Pesou-se individualmente em balanças analíticas cada unidade e anotou-se o valor de cada peso individual, num total de 20 cápsulas das farmácias A, B, e C. Somou-se os valores individuais e dividiu-se pelo número de amostras e obteve-se o peso médio. Foi calculada também a variação superior e inferior permitidos, considerando-se um desvio padrão de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Para determinação do teor de fluconazol em cápsula conforme a metodologia descrita por Coelho et al. (2004), foram preparadas soluções de fluconazol em triplicata. Pesaram-se 20 cápsulas correspondentes a cada farmácia determinando-se os pesos médios. O pó foi misturado e homogeneizado. Pesaram-se exatamente o equivalente a 200,0mg de fluconazol, que foram transferidos para balão volumétrico de 200mL, completando-se o volume do balão com solução de hidróxido de sódio 0,1M. Homogeneizou-se e filtrou-se em papel de filtro quantitativo, desprezando-se os primeiros 10mL. Retirou-se alíquota de 2mL do filtrado, transferindo-se para balão volumétrico de 10mL e completando-se o volume do balão com solução de hidróxido de sódio 0,1M. Foram efetuadas as leituras das absorvâncias das soluções, de cada farmácia, a 261nm. A solução padrão de fluconazol foi preparada da mesma forma

que a forma farmacêutica, diluindo-se 1000 vezes. O teor de fluconazol nas amostras das cápsulas, nas farmácias em estudo, foi calculado através dos valores das absorvâncias obtidas em relação ao padrão (COELHO et al., 2004). A identificação da presença de Fluconazol nas cápsulas foram feitas através de espectroscopia de infravermelho. Foram confeccionadas pastilhas KBr dos três medicamentos comerciais e da amostra pura de Fluconazol. Utilizou-se o espectrofotômetro infravermelho Spectrum GX (Perkin Elmer) para obtenção dos espectros no intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} .

Para a determinação do perfil de dissolução, utilizou-se o equipamento de dissolução (Nova Ética, modelo 299/3), equipado com três cubas. Foram analisadas três amostras por lote utilizando o aparato 2 (cesta), com 900mL de solução tampão fosfato 0,2M - pH 7,0 à temperatura de $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ e velocidade de rotação de 100 rpm de acordo com Coelho et al. (2004) Coletaram-se amostras de 10 mL nos tempos de 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos, que foram filtradas em papel de filtro. As leituras foram efetuadas em espectrofotômetro na região do UV a 261 nm. Foram preparadas três soluções padrões diluídas a 166,67 mg/mL em tampão fosfato 0,2M. Foi utilizado o tampão fosfato como branco. A partir dos resultados obtidos, construíram-se as curvas “quantidade de fluconazol dissolvida (%) vs tempo (min)”, utilizadas para análise do perfil de dissolução (COELHO et al., 2004).

Cálculos:

$$C_{\text{amostra}} \text{ (mg/ml)} = \frac{A_{\text{amostra}}}{A_{\text{padrão}}} \times C_{\text{padrão}} \text{ (mg/ml)}$$

$$m_{\text{dissolvida}} \text{ (mg)} = C_{\text{amostra}} \times \text{Volume (ml)}$$

$$\% \text{ dissolvida} = \frac{m_{\text{dissolvida}}}{150\text{mg}} \times 100$$

Onde:

C_{amostra} = concentração da amostra

$A_{\text{padrão}}$ = absorvância do padrão

$C_{\text{padrão}}$ = concentração do padrão

$m_{\text{dissolvida}}$ = massa dissolvida

A_{amostra} = absorvância da amostra

$\% \text{dissolvida}$ = porcentagem dissolvida

Resultados

A Tabela 1 apresenta os resultados do teste do peso médio em amostras das Farmácias A, B e C em conformidade com a farmacopéia.

A matéria-prima de fluconazol foi caracterizada pela descrição, apresentando-se como pó, branco, livre de partículas estranhas, compatível com o descrito na literatura (MERCK, 1995).

Foram identificadas as bandas (1620, 1505, 1421, 1276 e 1210 cm^{-1}) na amostra pura de Fluconazol que serviram como marcador para

verificar a presença do princípio ativo nos três medicamentos comerciais (Figura 2).

O espectro de absorção da solução padrão de fluconazol (em hidróxido de sódio 0,1M) com concentração final de 200,0 $\mu\text{g/mL}$ indicou bandas de absorção em máximo de 261 nm (Figura 3) correspondendo ao descrito por Coelho et al. (2004),

Tabela 1 - Peso médio do conteúdo das cápsulas em amostras das farmácias A, B e C e desvio padrão relativo (DPR) entre peso individual e peso médio.

	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
Peso médio (mg)	287,0	411,0	359,0
Variação permitida (%)	10,0	10,0	10,0
Peso máximo permitido (mg)	315,7	452,1	395,0
Peso mínimo permitido (mg)	258,3	370,0	323,1
DPR (%)	0,0045	0,0087	0,0178
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

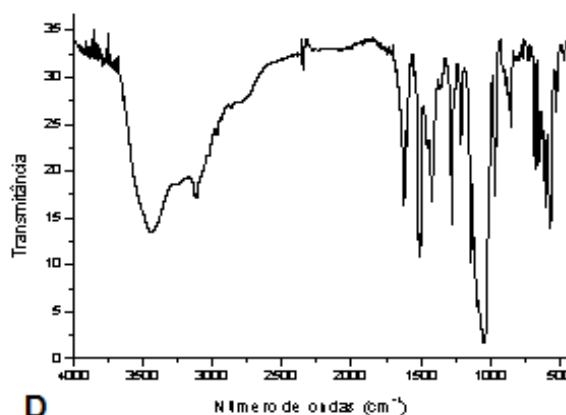
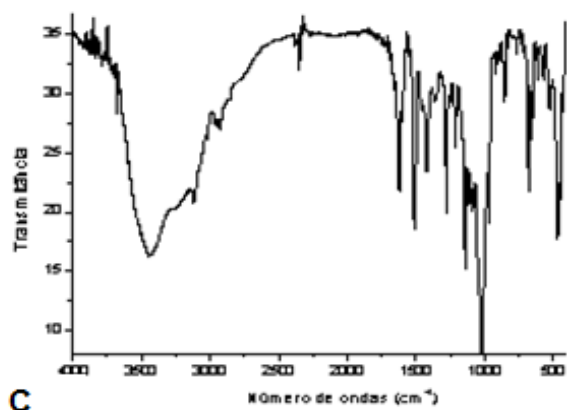
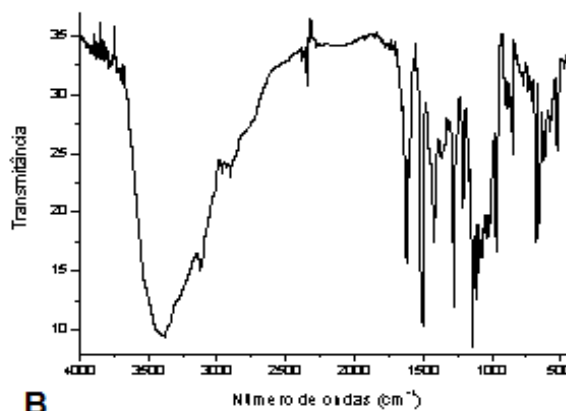
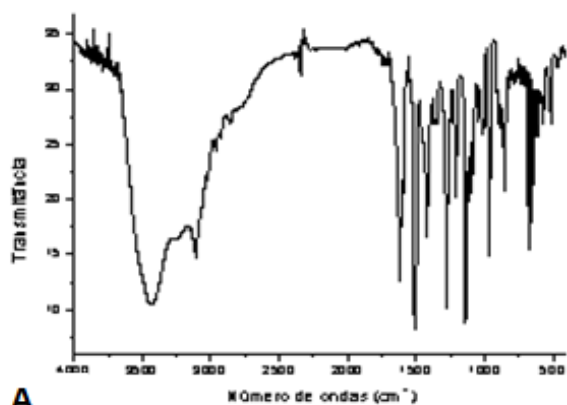


Figura 2 - Espectro do fluconazol cápsula na região do infravermelho. As amostras de fluconazol padrão (A), Farmácia A (B), Farmácia B (C) e Farmácia C (D) foram preparadas em filme de KBr. Os espectros foram registrados na região de 4000 a 500 cm^{-1} .

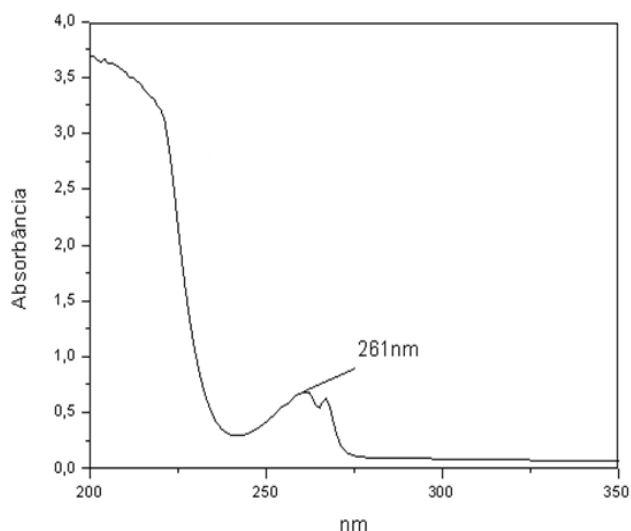


Figura 3 - Espectro de absorção do padrão fluconazol 200 µg/mL em hidróxido de sódio 0,1M.

Ao final do teste de dissolução, as alíquotas retiradas foram analisadas no espectrofotômetro UV (Nova ética®, modelo 299/3), no dissolutor as cápsulas referentes às Farmácias A e C, apresentaram-se como uma massa pastosa que permaneceram sobre a tela do aparelho. A concentração do fármaco nas amostras foi determinada por espectrofotometria ultravioleta (PerkinElmer®, modelo Lambda 25). Com os dados obtidos, traçaram-se curvas de quantidade de fluconazol dissolvido (%) pelo tempo (min) (Figura 4).

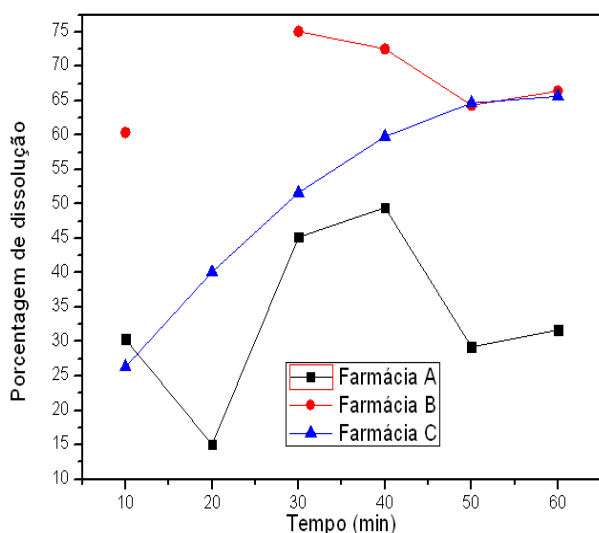


Figura 4 - Porcentagem de dissolução de cápsulas de fluconazol 150 mg adquiridas em Farmácias do município (Meio de dissolução - tampão fosfato 0,2M pH 7,0 por 60 minutos. Os experimentos foram realizados em triplicata).

Discussão

A produção de medicamentos na área magistral deve estar intimamente ligada ao controle de qualidade, pois é de grande relevância garantir a execução das Boas Práticas Farmacêuticas para um medicamento de ótima qualidade, segurança e eficácia.

Se os critérios desejáveis em relação ao controle de qualidade das matérias primas para a manipulação de medicamentos não forem observadas e cumpridas, isto interferirá na qualidade final, sendo indispensável à realização de análises físico-químicas dos insumos que são adquiridos para certificar sua adequação aos parâmetros empregados.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (1988), o peso médio pode variar mais ou menos 10 % no que diz respeito às cápsulas duras com peso inferior a 300 mg.

Notou-se que todas as amostras da farmácia C apresentaram peso mais heterogêneo que as outras farmácias, sendo maior o seu desvio padrão sugerindo um menor grau de uniformidade no envase das cápsulas.

A absorção de fármacos após a administração de medicamentos por via oral depende de uma série de processos. Particularmente no caso de formas farmacêuticas sólidas, a absorção acontecerá depois da adequada desintegração, dissolução e liberação do fármaco (LANGENBUCHER, 1978). Atualmente, os ensaios de dissolução constituem importante ferramenta no desenvolvimento de novas formulações e na garantia da qualidade dos medicamentos. No mercado brasileiro, vários laboratórios farmacêuticos comercializam produtos a base de fluconazol para tratamento de candidíase vaginal e dermatomicoses, na forma de cápsulas de 150 mg, mas são poucos os produtos genéricos. Fatores econômicos tornam interessante a utilização de genéricos e similares como alternativas aos produtos originais, desde que se garantam a segurança e eficácia equivalentes. Assim torna-se interessante realizar a avaliação de cápsulas contendo fluconazol por meios de ensaios de dissolução, uma vez que os mesmos podem fornecer indicações importantes sobre o desempenho *in vivo* destes medicamentos (PORTA; YAMAMICHI; STORPIRTIS, 2002).

Atay e Selçuk (1996) descrevem métodos para sua quantificação utilizando espectrofotometria com detecção no infravermelho ou ultravioleta e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), todos com valores semelhantes de sensibilidade. Na Figura 2 os espectros apresentam semelhanças com o padrão quando colocados em sobreposição, além de demonstrar as bandas 1342 e 1266 cm^{-1} bandas típicas de compostos contendo C-N e

aproximadamente 1400 a 1000 cm^{-1} bandas de estiramento típico de C-F. Entre esses três, o método espectrofotométrico com detecção no ultravioleta é o de aplicação mais simples. Entretanto os autores utilizam, nesse método, o metanol como solvente o que dificulta a sua utilização em testes de dissolução. Porta, Yamamichi e Storpirtis (2002) desenvolveram um método analítico para quantificação do fluconazol em formas farmacêuticas e em amostras provenientes de ensaios de dissolução por espectrofotometria no ultravioleta (261nm), empregando ácido clorídrico 0,1M como solvente.

O resultado apresentado na Figura 3 indica que o método tem especificidade para a matéria prima, portanto a falta de resultados quanto às capsulas pode ser devido à interferência dos excipientes adicionados à forma farmacêutica. Há, portanto a necessidade de uma nova metodologia para quantificação das cápsulas de fluconazol das farmácias em estudo. Coelho e colaboradores (2004) validaram esta metodologia e determinaram com precisão o teor de fluconazol nas cápsulas das farmácias testadas. O fluconazol não está inscrito em compêndios oficiais.

O tempo de dissolução foi realizado, e analisaram as melhores condições do ensaio, tendo como base a solubilidade e a permeabilidade do fármaco seguindo o sistema de classificação biofarmacêutica (PORTA; YAMAMICHI; STORPIRTIS, 2002). A porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução, dentro de um período de tempo, quando o produto é submetido à condições experimentais, deve ser de no mínimo 85% (RDC nº483, 2002). As amostras das Farmácias A e B não apresentaram uma porcentagem de dissolução contínua, sugerindo-se que exista interferência da constituição da cápsula (CAMPOS, et al., 2010). A Farmácia A apresentou um perfil de dissolução menos homogêneo se comparado às demais Farmácias (Figura 4). A Farmácia B apresentou uma liberação de medicamento máxima de fármaco em 30 minutos (75%), tendo uma diminuição após este período, ressaltando que foi a amostra que mais liberou o medicamento. A farmácia C apresentou uma linearidade em sua dissolução mesmo sendo impostas nas mesmas condições metodológicas empregadas nos teste da farmácia A e B. Esta amostra ainda apresentou uma liberação gradual, contudo, seu perfil de liberação não passou dos 65% após 60 minutos. Todas as amostras apresentaram valores de percentual de dissolução abaixo da especificação.

Coelho et al., (2004) obtiveram valores experimentais obtidos no teste de dissolução para fluconazol nas amostras de cápsulas provenientes

de farmácias de manipulação entre 75,66 a 111,35% após 60 minutos, em meio de dissolução tampão fosfato monobásico 0,2M pH 7,0a 261 nm. Já Porta, Yamamichi e Storpirtis (2002) submeteram fluconazol à dissolução em HCl 0,1M durante 30 minutos, obtendo uma porcentagem dissolvida de 99,6 a 103,8.

Este comportamento não homogêneo obtido no teste de dissolução levanta questões sobre a garantia de qualidade entre as cápsulas de farmácias diferentes (PORTA; YAMAMICHI; STORPIRTIS, 2002).

Há vários fatores que podem interferir na dissolução do fármaco e conseqüentemente, em sua biodisponibilidade em apresentações magistrais, como: características físicas químicas do próprio fármaco; excipientes utilizados na formulação; processo de fabricação; embalagem e armazenamento; aparato de dissolução e parâmetros do ensaio de dissolução (ABDOU, 1989). Conclusões definitivas sobre biodisponibilidade e bioequivalência somente são possíveis após a realização de estudos *in vivo* (PORTA; YAMAMICHI; STORPIRTIS, 2002).

Na literatura, há vários solventes que são empregados para a determinação do fluconazol em fórmulas farmacêuticas, como 0,1 M de NaOH (COELHO, et al., 2004), 0,1 M de HCl ((PORTA; YAMAMICHI; STORPIRTIS, 2002) e metanol (ATAY; SELÇUK, 2006), o que pode gerar uma divergência entre os resultados, se comparados.

As técnicas de homogeneização empregada no momento da manipulação assim como seus excipientes levam a crer o motivo do grande diferencial para o comportamento das cápsulas durante a análise. É relevante salientar a importância deste estudo, visto a importância de uma monografia específica para o fluconazol assim como a padronização de técnicas pelas farmácias de manipulação para cápsulas de fluconazol, uma vez que já foi comprovada por intermédio de pesquisas científicas semelhantes a esta a eficiência do produto magistral frente ao de referência.

A avaliação do controle de qualidade de formas farmacêuticas tem por objetivo proteger os pacientes, assegurando um nível de qualidade e utilizando critérios de aceitação bem definidos, garantindo a eficácia das formulações pela busca da melhoria contínua dos processos de fabricação de medicamentos.

Conclusão

Com base apresentadas no presente estudo pode-se concluir que, nos três medicamentos comerciais as bandas identificadas, por espectroscopia no IR, como marcadores do Fluconazol, apresentam-se bem definidas e com

intensidade significativa na região de impressão digital dos espectros, confirmando a presença do princípio ativo nos medicamentos. As cápsulas manipuladas não apresentaram o mesmo comportamento *in vitro* conforme demonstrado pelo teste de dissolução, sugerindo a dosagem inadequada para ser utilizada como antifúngico. Fica a certeza da importância da escolha do excipiente, da rotina do processo de manipulação e do treinamento do pessoal qualificado para que o produto manipulado ofereça desempenho terapêutico semelhante ao de um medicamento de referência. Sugere-se ainda que seja realizada uma padronização em relação aos excipientes, bem como a concentração de cada componente, visando alcançar tempos de dissolução semelhantes a cada medicamento de referência.

Assim, podemos concluir que o simples uso do peso médio, não conduz a um retrato real do processo de manipulação magistral, uma vez que não traz os reais valores da concentração de substância ativa presente em cada cápsula. Faz-se necessário a continuidade deste estudo, inclusive adaptando a metodologia para quantificação do fluconazol cápsulas e realizar a validação do teste de dissolução para certificar-se dos resultados obtidos.

Agradecimentos

SILVA, E.P.O agradece a bolsa concedida pelo CNPq.

Referências

ABDOU, H. M. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. Easton: Mack Printing, 1989, p. 7, 73.

ALLEN JR. L. V.; Popovich N. G.; Howard C. A. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, p 225-240, 2007.

ASSIS, D. N. Biodistribuição do fluconazol marcado com ^{99m}Tecnécio, 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.

ATAY, O.; SELÇUK, F. Quantitative determination of fluconazole by infrared spectrophotometry. *Anal. Lett.*, v.29, n.12, , p.2163-2176, 1996.

BRASIL, Resolução RDC nº483, de 19 de março de 2002. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 de março de 2002b. Seção 1.

CAMPOS, P. M. et al. Estudo do perfil de dissolução de cápsula de fluconazol: Análise comparativa entre o produto industrializado e o magistral. Disponível em: <<http://www.equilibra.com.br/Artigo>>. Acesso em: 17 maio 2010.

COELHO, H. et al. Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, [s.i], v. 40, n. 2, p.235-246, 2004.

DE MARIA, E. K.; SANTINHO, A. J. P. Nifedipina manipulada ou especialidade farmacêutica? Estudo *in vitro*. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.2, p.31-36, 2008.

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

GIL, E. S. Controle Físico químico de qualidade de Medicamentos. 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007

LANGENBUCHER, F. *In vitro* tests for bioavailability: disintegration, dissolution, permeation. *Acta Pharm. Suec.*, v.15, n.4, , p.315, 1978.

MERCK index, 12 ed. Rahway: Merck & CO., INC., , p.1094, 1995.

PORTA, V.; YAMAMICHI, E.; STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, [s.i], v. 38, n. 3, , p.332-343, 2002.

WATSON, D. G. *Pharmaceutical analysis*. Philadelphia: Churchill Livingstone, p.1 e 2, 2005.