

**ESTUDO DA UNIFORMIDADE DE PESO DE CÁPSULAS DE  
ENALAPRIL.**

Débora Omena Futuro<sup>1</sup>, Débora Certório<sup>2</sup>,  
Fabrício de Castro Cerqueira<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professora do Departamento de Tecnologia Farmacêutica e da Farmácia  
Universitária da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense.

<sup>2</sup> Acadêmicos do curso de Farmácia, Bolsistas da Farmácia Universitária da  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense.

Niterói – Rio de Janeiro  
Julho - 2006

## INTRODUÇÃO

Os processos que envolvem a preparação de formas farmacêuticas magistrais estão associados a uma tradição do “fazer farmacêutico”, da arte de manipular, um conhecimento passado para as novas gerações pela academia e desenvolvido na solidão de nossos laboratórios. Ocorre, no entanto, que a necessidade de garantir a qualidade do produto farmacêutico tornou-se eminente nos últimos tempos e o setor magistral sofre, no momento, sérios questionamentos sobre a capacidade de realizar processos de produção confiáveis e precisos.

As normas dispostas pela RDC 33/2000, publicada em 08 de janeiro de 2001 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), instituem as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia. (BRASIL, 2000) Foi o início da sistematização da produção de Medicamentos Magistrais. Esta RDC estabelece a obrigatoriedade da organização de um sistema de Garantia da Qualidade e de um setor de Controle de Qualidade.

A característica principal da produção magistral é a individualização do medicamento, ou seja, as formas farmacêuticas são preparadas para atender a uma necessidade específica do paciente em questão, com composição e dosagem determinada pelo prescritor especializado. É impossível, portanto, imaginar-se a realização de um controle de qualidade semelhante ao usado na indústria para esse tipo de preparação farmacêutica. Cabe aos farmacêuticos magistrais, e é o que estabelece a RDC 33/2000, realizar uma validação dos métodos usados em Farmácias com Manipulação e um controle de processo da produção de nossos medicamentos.

A cápsula é a mais versátil de todas as formas farmacêuticas. Ela apresenta elevada aceitação e constitui hoje a forma de administração sólida oral de maior consumo e produção nas farmácias com manipulação. Não são poucas as variáveis de processo que interferem no atendimento das condições de qualidade desta forma farmacêutica.

No desenvolvimento um medicamento em cápsula pretende-se obter uma formulação que tenha dose precisa, disponibilidade adequada e facilidade de enchimento. (Ansel; Popovick; Loyd, 2000) A escolha dos excipientes da formulação e a adequação de suas características físico-químicas ao fármaco são algumas das preocupações relacionadas com esta etapa. As operações unitárias envolvidas no processo de preparação da formulação são responsáveis pelo sucesso desta etapa da obtenção de medicamentos em cápsulas. Todas as etapas de preparação precisam ser realizadas com o máximo rigor de técnica, para que não haja comprometimento da qualidade do produto a ser obtido.

Terminada a manipulação, as cápsulas devem atender às especificações exigidas nas farmacopéias: conter uma quantidade determinada e uniforme de princípios ativos, estáveis e biodisponíveis. Mas a obtenção de uma mistura homogênea de pós com boa fluidez de escoamento é garantia para a preparação cápsulas de qualidade? Fica ainda a dúvida: qual a interferência das técnicas de enchimento de cápsulas em encapsuladoras manuais na uniformidade de peso de cápsulas? Após a homogeneização, a mistura é transferida para a bandeja da encapsuladora e distribuída pelas cápsulas. Se esta distribuição da mistura não se processar de forma uniforme,

ao final do processo serão encontradas cápsulas que não atendem às exigências farmacopeicas para peso e conteúdo.

Chiavegatto e colaboradores (1998) demonstraram que as cápsulas obtidas pela distribuição da mistura de pós do centro da bandeja de encapsulamento para as extremidades apresentam os melhores resultados em teor de minoxidil quando comparado com outros processos de enchimento.

Na realidade das atividades diárias de uma FM a determinação de peso em cápsulas duras é o único instrumento viável para o controle do processo de encapsulamento. Cabe ao farmacêutico magistral compreender as variações do processo de enchimento que podem interferir na obtenção de cápsulas dentro das especificações farmacopeicas de forma a prevenir os erros decorrentes as variações inerentes ao processo.

Slack (1999) conceitua conformidade como a necessidade ao atendimento a uma especificação e consistência como uma constância deste atendimento, ou seja, a conformidade não é obra do acaso, mas de um planejamento adequado do produto, do processo, das instalações e dos equipamentos. Confiabilidade é a consistência do desempenho do produto ou serviço ao longo do tempo, ou seja, as características de qualidade mensuradas comportam-se dentro de limites pré-estabelecidos durante o processo produtivo. Essas características devem ser definidas de modo a poderem ser mensuradas e então controladas.

A maioria dos produtos a serem encapsulados é formulada na forma de pó, as suas propriedades físicas como, por exemplo, o tamanho e a densidade das partículas e o fluxo de escoamento do pó interferem no resultado do processo (Aulton, 2005). As perdas durante as operações de moagem, mistura e enchimento são causas comuns inerentes ao processo, cabendo ao farmacêutico ajustar a formulação de modo que a perda se mantenha dentro de limites pré-estabelecidos. Outros fatores como equipamentos danificados, erros de cálculo, de pesagem e inerentes ao operador podem também comprometer o processo, porém, são causas especiais.

O presente trabalho pretende analisar a variabilidade do peso médio de cápsulas de Enalapril obtidas por um processo de enchimento buscando analisar o comportamento do processo nas diferentes áreas da bandeja de encapsulamento a fim de contribuir para a melhoria da qualidade destes medicamentos.

## **METODOLOGIA**

O medicamento escolhido para elaboração do presente trabalho foi o *Enalapril*, cápsulas de 20 mg. A formulação empregada é constituída por *Enalapril* (Purifarma), bicarbonato de sódio, amido e silicato de magnésio coloidal (Aerosil®). O presente estudo foi realizado no período de fevereiro a junho de 2006 nos laboratórios da Farmácia Universitária (FAU) da Universidade Federal Fluminense.

O processo de manipulação deste medicamento consiste de cinco etapas: pesagem individual dos componentes da fórmula, tamisação manual para uniformização do tamanho das partículas dos pós, mistura dos pós em equipamento mecânico para completa homogeneização dos componentes e finalmente o enchimento das cápsulas em encapsulador manual. Foram analisados 25 lotes de 360 cápsulas. Os lotes analisados neste estudo foram

produzidos sempre pelo mesmo operador, em dias diferentes, utilizando o mesmo equipamento.

Os 25 lotes de *Enalapril* de 20 mg analisados neste estudo foram produzidos usando-se o seguinte processo de enchimento de cápsulas (figura 1): (1) montar a bandeja de encapsulamento, colocar as cápsulas nas aberturas circulares, destampá-las e colocar a bandeja na posição de enchimento; (2) depositar todo o pó no centro da bandeja de encapsulamento (área 3); (3) retirar uma porção do pó, deslocá-lo para a região superior da área 1 e conduzir o pó para a região inferior desta área; (4) retirar outra porção do pó e levá-lo para a área 2 preenchendo as cápsulas desta área; (5) retirar outra porção do pó e arrastá-lo para a área 4 preenchendo as cápsulas desta área; (6) retirar uma quinta porção do pó, levá-lo para a região superior da área 5 e arrastá-lo para a região inferior desta área; (7) conduzir a porção de pó restante para as laterais da bandeja de encapsulamento, para fora da região das aberturas circulares; (8) bater levemente a toda a bandeja contra a bancada segurando suas duas extremidades; (9) conduzir o pó restante para o centro da bandeja (área 3) e repetir as etapas 3 a 8 até que todo pó tenha sido distribuído; (10) baixar o nível da bandeja e fechar as cápsulas.

Ao término de cada processo de enchimento outro operador coletou amostras de cápsulas em áreas diferentes da bandeja conforme apresentado na figura 1. Foi analisado o peso médio e o coeficiente de variação de peso de cápsulas de 5 áreas da bandeja de encapsulamento: região lateral esquerda (área 1), região centro-superior (área 2), região central (área 3), região centro-inferior (área 4), região lateral direita (área 5). As cápsulas restantes foram recolhidas e destas foram retiradas aleatoriamente 20 cápsulas para uma sexta amostra usada para o controle de processo do lote.

A pesagem das cápsulas foi realizada em balança semi-analítica Gehaka BG200 (carga máxima 202g, precisão 0,001g) acoplada a processador estatístico SP1000 Farma Gehaka. O procedimento completo da análise do peso médio de formas farmacêuticas sólidas consta na Farmacopéia Brasileira 4ª edição (BRASIL, 1988). No intuito de obter um maior controle do processo de encapsulamento de medicamentos manipulados na Farmácia Universitária da UFF foi estabelecido um limite de +/- 5% de variação de peso como parâmetro de qualidade. O coeficiente de variação de peso das amostras coletadas foi calculado na intenção de ampliar a observação sobre a homogeneidade de peso de cápsulas obtidas pelos processos estudados nas diferentes áreas da bandeja de encapsulamento.

O tabelamento dos dados e a preparação dos gráficos foram realizados utilizando-se programa Microsoft Excel®.

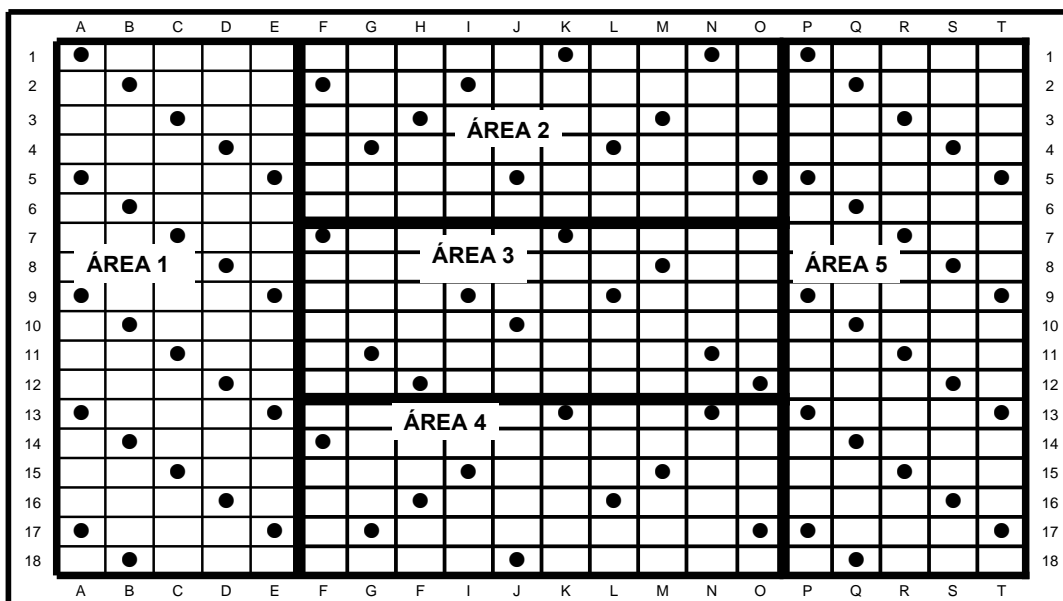


Figura 1 – Representação esquemática da bandeja de encapsulamento de encapsuladora manual apresentando as diferentes áreas de coleta e da posição das cápsulas coletadas como amostras.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do peso médio de cápsulas das amostras coletadas aleatoriamente dos 25 lotes de Enalapril 20mg examinados neste trabalho indica que todos os valores encontram-se dentro do limite de segurança de 5% estabelecido pela FAU com parâmetro de qualidade para as preparações produzidas por esta farmácia. Os resultados do coeficiente de variação de peso destas amostras estão, em sua maioria, em valores inferiores a 5, com relativa homogeneidade de valores.

A análise mais detalhada do processo de enchimento de cápsulas por área da bandeja de encapsulamento permite verificar que dos 125 resultados de peso médio somente 10 encontram-se acima do limite de segurança de 5% (figura 3). O fato sugere que o processo de enchimento de cápsulas encontra-se bem controlado. Mesmo com a observação da diferença entre os valores de peso médio as cápsulas produzidas atendem aos parâmetros farmacopeicos quanto aos valores de peso médio.

Vale a pena destacar a existência de uma variação nos valores de peso médio quando se amplia a observação com a análise das diferentes áreas da bandeja de encapsulamento (Figura 3). Os dados encontrados na área 1, região lateral esquerda da bandeja de encapsulamento, encontram-se todos entre o peso médio teórico e o limite de segurança de 5%, assim como os dados da área 3 e 4, regiões central e centro-inferior respectivamente. Os menores valores de peso médio são observados nas áreas 2 e 5, esta última com somente um resultado acima do peso médio teórico.

O coeficiente de variação é um parâmetro estatístico que nos permite comparar a variabilidade de variáveis que tenham diferentes desvios-padrões e diferentes médias, ou seja, ele mede o desvio-padrão relativo à média. Valores baixos desta medida indicam que os dados computados encontram-se próximo da média. Ao analisarem-se os valores obtidos nas amostras coletadas aleatoriamente em cada lote observa-se que estes se encontram entre os coeficientes de 3 e 6, mas não possuem uma linearidade (figura 2). Quando os lotes que produziram estes resultados são analisados com maior detalhamento observa-se uma alteração de valores. (Figura 4) As áreas 4 e 5 apresentam valores menores e mais homogêneos para o coeficiente de variação de peso dos lotes estudados. As áreas 2 e 3 têm resultados mais discrepantes, principalmente quando comparados à amostra obtida aleatoriamente. A ampliação do olhar sobre a variação de peso médio possível pelos valores de coeficiente de variação permite notar a existência de uma variação intrínseca ao processo e enchimento de cápsulas impossível de ser percebida pela amostragem aleatória. A variação não é desprezível, mas pode ser mantida dentro de valores estabelecidos pela qualidade do produto.

## CONCLUSÃO

O processo de preparação de cápsulas não é tão simples quanto parece. A observação das características físico-químicas dos componentes da mistura, as operações unitárias do processo, o equipamento e o treinamento do operador nas funções que cumpre em todo o processo são as variáveis controláveis. Por outro lado existem variações inerentes ao processo como foi demonstrado ao provar-se que existem valores diferentes de peso de cápsula nas diversas áreas da bandeja de encapsulamento. A falta de rigor na execução das etapas controláveis da produção de cápsulas causará desvios de qualidade que irão se somar às variações inerentes do processo de enchimento sobre as quais não se pode exercer nenhum tipo de controle. O desvio resultante pode se traduzir em um número total de não conformidades que resultará na reprovação do produto final pelos critérios definidos pela farmacopéia brasileira. A avaliação conjunta das variáveis controláveis pode possibilitar ao farmacêutico prevenir possíveis causas de variabilidade garantindo a qualidade do medicamento manipulado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

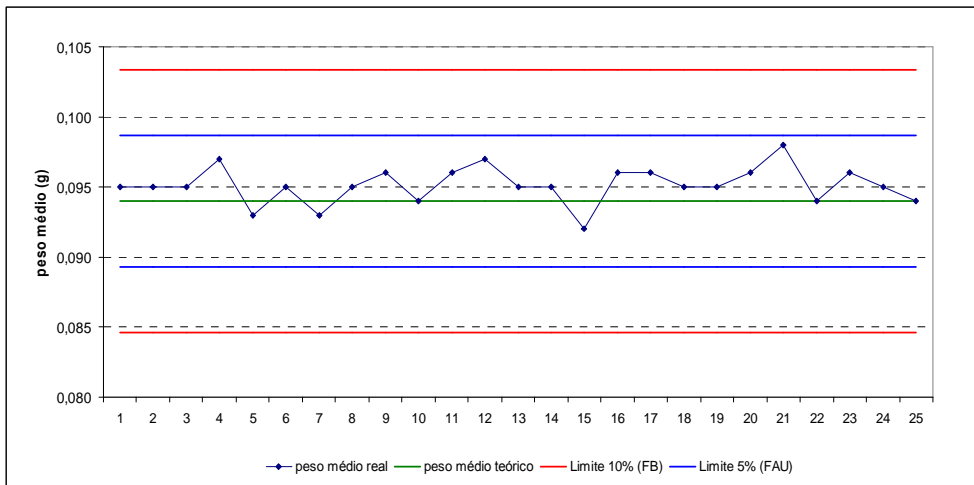
- Ansel, H.C., Popovich, N. G., Allen, L. V. **Farmacotécnica: formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000, 568p.
- Brasil. Decreto n. 96.607 de 30 de agosto de 1988. Aprova a parte I da quarta edição da Farmacopéia Brasileira – generalidade e métodos de análise – e da outras providências. São Paulo: Atheneu Editora, 1988.
- Aulton, M E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed Editora 2ª ed. 2005.
- BRASIL 2000, Resolução RDC 33 de 19 de abril de 2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, publicada em 08 de janeiro de 2001. Aprova o regulamento técnico sobre **Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias e seus anexos**.

Chiavegatto L.F. S.; Lima, M.T.L; Martorelli, M.O.L; Costa, C.M.; Teixeira, D.G.; Faribain, E.T.; Cunha, L.S. Cápsulas: discussão técnica sobre o processo usual de enchimento. Revista Anfarmag 18: 8-10. 1998.

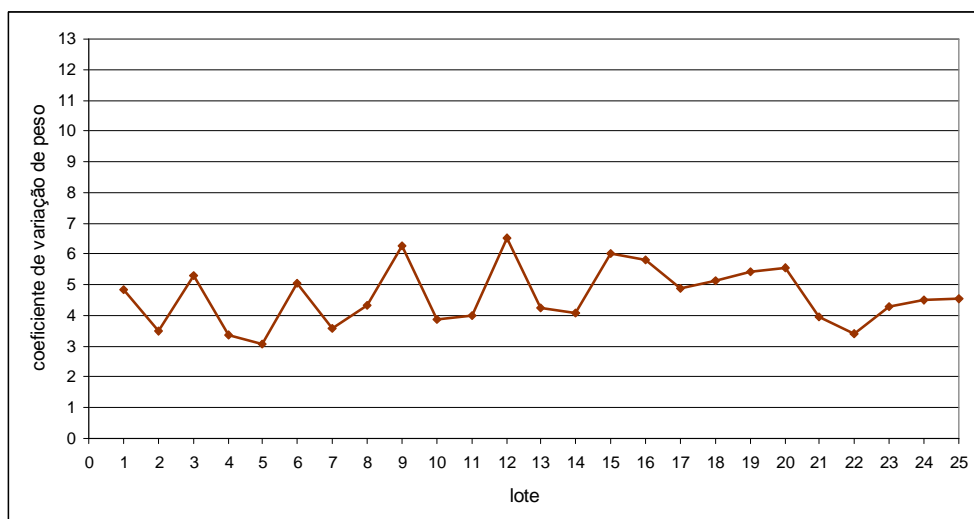
Lachman, L., Lieberman, H. A., Kaning, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.1-2.

Prista, L. N., Alves, A. C., Morgado, R. M. R. Técnica farmacêutica e farmácia galênica. 4.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1992. v.1.

Oliveira, H. e col. **Proposta de modelo simplificado para implementação do controle estatístico de processo (CEP) na indústria química/petroquímica de processo contínuo.** XI SIMPEP, Bauru, 2004.



3A



3B

Figura 2 – cartas controle de peso médio (3A) e de coeficiente de variação de peso (3B) de cápsulas de *enalapril* 20mg de amostras coletadas aleatoriamente.

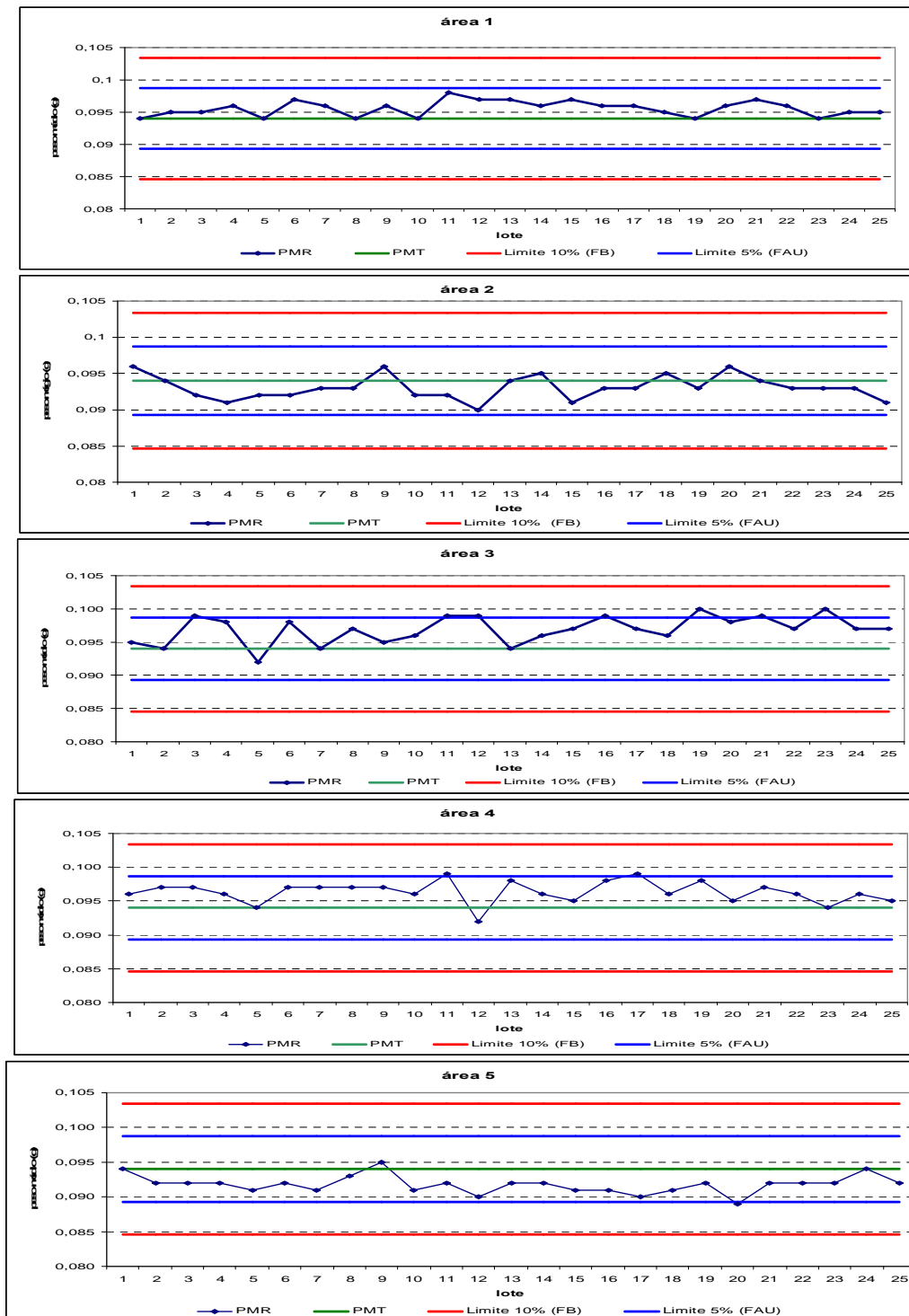


Figura 3 – Cartas controle de peso médio de lotes cápsulas de Enalapril 20mg coletadas nas diferentes áreas de amostragem da badeja de encapsulamento. PMR – peso médio real; PMT – peso médio teórico.

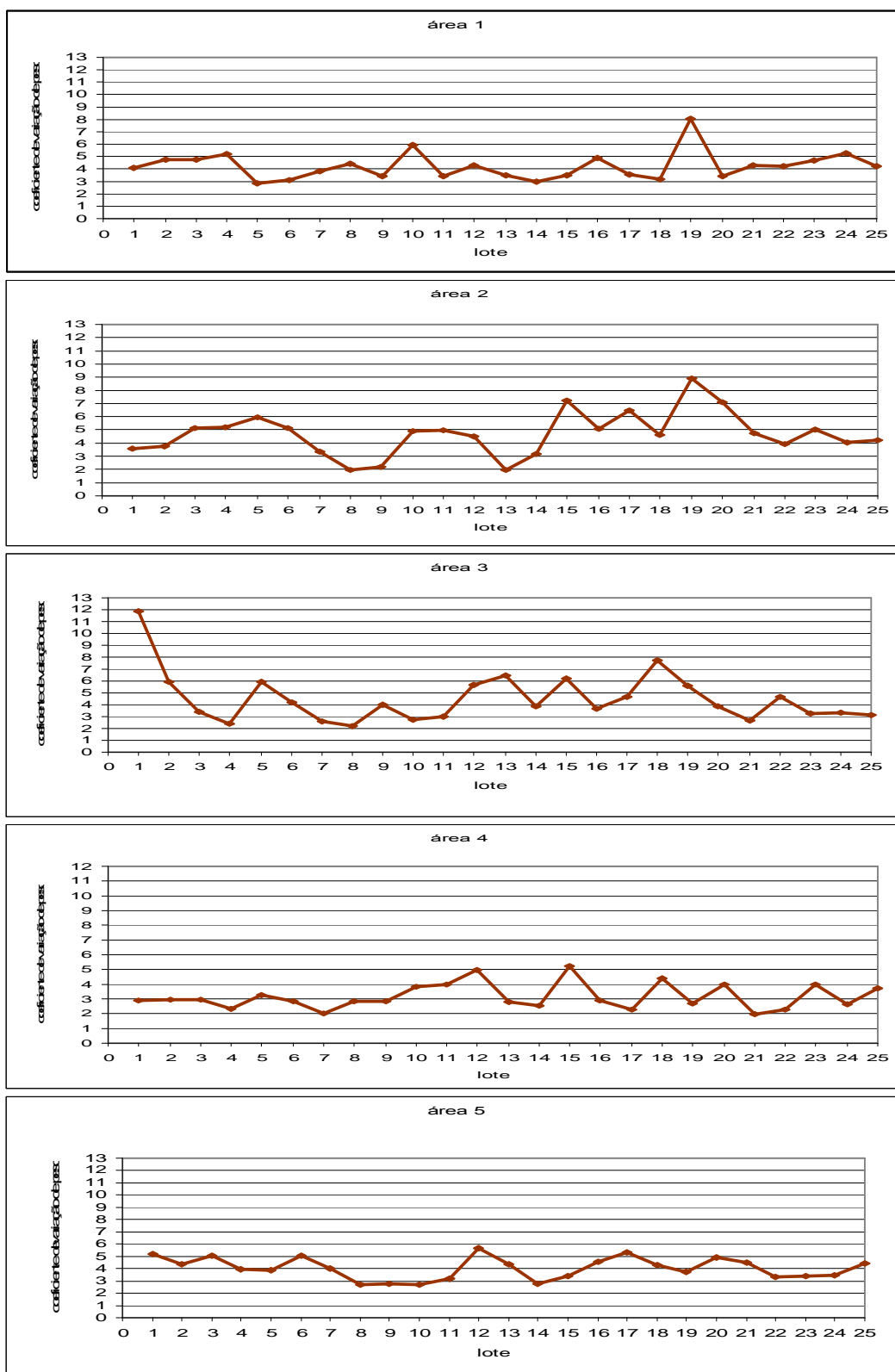


Figura 4 – Cartas controle de coeficiente de variação de peso de lotes cápsulas de Enalapril 20mg coletadas nas diferentes áreas de amostragem da badeja de encapsulamento. PMR – peso médio real; PMT – peso médio teórico.

# LÍQUIDOS

## Vinheta - Você Sabia

### Estabilidade de Formas Farmacêuticas Líquidas

#### *Introdução*

As formas farmacêuticas líquidas, principalmente as que contém água, apresentam condições favoráveis a reações químicas de degradação das substâncias ativas veiculadas e também à contaminação e proliferação de microorganismos. Os fármacos quando veiculados em forma líquida adicionada de água estará mais vulnerável a diversas reações químicas de degradação incluindo hidrólise, oxidação, complexação, polimerização, sendo a hidrólise a causa mais freqüente desta decomposição. Em formas líquidas esta hidrólise poder ser prevenida se lançarmos mão de uma estratégia preventiva, podendo ser pela redução ou substituição de parte ou totalidade da água da formulação por outros líquidos não aquosos, tais como glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol de baixo peso molecular, álcool, etc. Em determinados produtos, outros veículos também podem ser usados como solvente do fármaco para reduzir a possibilidade de decomposição hidrolítica. Outra possibilidade são as preparações para uso extemporâneo, nas quais os princípios ativos e adjuvantes estão homogeneizados sob a forma sólida para serem diluídos quando início do tratamento.

O acerto de pH para condições ideais, uso de sistema antioxidante, sequestrantes, deslocamento de oxigênio incorporado na formulação; redução de *headspace* no frasco/embalagem com utilização de gases inertes como nitrogênio ou dióxido de carbono; conservação sob refrigeração, vedação adequada das embalagens, embalagens fotorresistentes, são medidas também importantes para aumentar a estabilidade das preparações líquidas.

#### Estabilidade Físico-Químicas Soluções

Tanto a estabilidade química quanto física das soluções nos seus devidos recipientes são importantes. Uma solução deve manter sua limpidez, cor, odor, sabor e viscosidade iniciais durante o tempo de estocagem na prateleira. A limpidez pode ser facilmente verificada por meio de um exame visual ou pela medida de densidade óptica da solução, após agitação. A cor pode ser verificada visualmente ou espectrofotometria, e as propriedades reológicas podem ser medidas em equipamentos adequados.

A estabilidade de aromatizantes e essências é mais difícil de ser avaliada. Embora os métodos cromatográficos sejam usados com algum sucesso para quantificar suas propriedades, é muito importante que se possa confiar no discernimento organoléptico de uma equipe avaliadora, selecionada em função da sua sensibilidade olfativa e gustativa.

Principais fatores a serem observados para garantia da estabilidade de formulações líquidas

1 – Valor de pH: é o parâmetro mais importante que afeta a hidrólise. Entretanto, além da estabilidade, outros fatores dependem do pH, entre eles, a solubilidade e a biodisponibilidade. Outrossim, independente desses fatores, o ajuste de pH deve respeitar a biocompatibilidade com a via de administração.

Os uso de tampões deve respeitar, além dos aspectos supracitados, questões de compatibilidade. Em contrapartida, determinados fármacos se decompõem mais rapidamente em soluções tamponadas que não-tamponadas. A velocidade de degradação da codeína, por exemplo, é 12 vezes maior em tampão fosfato que em soluções não tamponadas de mesmo pH.

2 – Temperatura: as moléculas precisam de energia mínima necessária capaz de promover colisões entre elas e favorecer reações. Tal fenômeno obedece a lei de ação das massas. Altas temperaturas de conservação ou no laboratório de manipulação podem facilitar a ocorrência de reações, além de poder causar evaporação e, conseqüentemente, concentração ou sedimentação do fármaco no medicamento.

3 – Força iônica: com freqüência se adicionam eletrólitos para ajustar a tonicidade das soluções. Estes podem, em contrapartida, exercer efeitos sobre a estabilidade, seja por incompatibilidade física (ex. floculação por interferência no potencial zeta) seja por incompatibilidade química (ex. reações de precipitação ou catálise).

#### Solubilidade e Estabilidade de Suspensões e Emulsões Orais Líquidas

A formulação de *suspensões* torna-se geralmente necessária quando o fármaco é insolúvel ou pouco solúvel no solvente selecionado.

A degradação do fármaco na presença de água também pode impedir seu uso na forma de solução aquosa. Neste caso, é possível sintetizar um derivado insolúvel que possa ser formulado como suspensão. O cloridrato de oxitetraciclina, por exemplo, é utilizado em formas farmacêuticas sólidas, mas é rapidamente hidrolisado em solução aquosa. Por meio da suspensão do sal de cálcio insolúvel, todavia, tem sido obtida uma forma farmacêutica líquida estável. O contato prolongado entre as partículas sólidas do fármaco e o meio de dispersão pode ser consideravelmente diminuído preparando-se a suspensão logo antes da sua administração ao paciente, obtendo-se assim, um tempo de estabilidade em prateleira de 14 dias, à temperatura igual ao inferior a 25°C.

Fármacos que degradam na presença de água podem ser alternativamente suspensos em veículos não-aquosos. Os derivados de óleo de côco são utilizados como veículo para algumas formulações de antibióticos de uso oral, e, em muitos países, o cloridrato de tetraciclina para uso oftálmico é comercializado em uma base similar.

A estabilidade física de uma suspensão normalmente é determinada pela medida da velocidade de sedimentação, do volume ou peso final do seu sedimento e da facilidade de redispersão do produto.

A facilidade de redispersão do produto pode ser estimada qualitativamente mediante a simples agitação deste acondicionado no respectivo recipiente. A variação devida à habilidade do agitador pode ser eliminada com a utilização de agitadores mecânicos.

Uma *emulsão oral líquida* estável é aquela cujas gotículas dispersas mantêm suas características iniciais e permanecem uniformemente distribuídas por toda a fase contínua. Podem ocorrer vários tipos de desvios desse comportamento ideal.

O efeito *creaming* é a separação da emulsão em duas fases, uma mais rica em fase dispersa do que a outra. É um efeito indesejável porque além da aparência

inadequada, também aumenta a probabilidade de ocorrer coalescência entre as gotículas, já que estas estão mais próximas umas das outras, representando um risco de um paciente incorrer em uma dosificação incorreta, caso o produto não seja agitado adequadamente.

Este efeito *creaming* pode ser prevenido ou corrigido se lançarmos mão de recursos tais como:

- Produção de emulsões com tamanho pequeno de gotícula: relaciona-se com o tipo de método utilizado na preparação da emulsão e/ou uso de agentes emulsionantes eficientes, capazes de promover a estabilização da emulsão;
- Aumento da viscosidade da fase contínua: conseguido através da adição de agentes auxiliares, como exemplos colóides hidrofílicos, promotores de viscosidade. A inclusão de metilcelulose, por exemplo, reduz a motilidade das gotículas dispersas em uma emulsão O/A a adição de vaselina sólida terá o mesmo efeito sobre as gotículas de uma emulsão A/O.
- Controle da concentração da Fase dispersa: não é fácil estabilizar emulsões que tenham menos que 20% de fase dispersa, na qual o efeito *creaming* ocorre facilmente. Fases dispersas mais concentradas podem ser um obstáculo à movimentação das gotículas e, por isso retardam o efeito *creaming*. Embora seja teoricamente seja possível obter formulações com 74% de fase interna, sabe-se que a inversão ocorre em concentrações de aproximadamente 60%.
- Prevenção da Floculação: a floculação envolve a agregação das gotículas dispersas em aglomerados frouxos, dentro da emulsão. As gotículas conservam sua identidade, mas cada aglomerado comporta-se fisicamente como uma unidade única. Isto pode aumentar a velocidade do efeito *creaming*. Como a floculação precede a coalescência, qualquer fator que previna ou retarde a floculação pode, conseqüentemente, manter a estabilidade da emulsão. A agitação pode eliminar o efeito *creaming*, entretanto na prática o uso de agentes espessantes garante maior estabilidade, contornando o problema da floculação.
- É também necessário garantir que qualquer sistema emulsionante usado seja física e quimicamente compatível com a substância ativa e os demais componentes da emulsão. Por exemplo, os agentes emulsionantes iônicos normalmente são incompatíveis com substâncias de carga oposta. Já os emulsionantes aniônicos e catiônicos são mutuamente incompatíveis.
- Alterações de pH também podem causar a quebra das emulsões.

#### Conservação das Preparações Líquidas

A escolha do conservante adequado deve garantir que:

O conservante adicionado ao produto não seja adsorvido pelo recipiente;

Sua eficiência não seja prejudicada pelo pH da solução ou por interações com outros componentes da formulação

Por exemplo, diversos ésteres do ácido p-hidroxibenzóico, que são amplamente utilizados, podem ser adsorvidos no interior das micelas de alguns tensoativos não-iônicos e, embora sua presença possa ser detectada por meio de análises químicas, de fato não estão disponíveis para exercer sua atividade antimicrobiana. A eficiência do sistema conservante pode ser avaliada apenas mediante os denominados testes de desafio microbiológico.

#### Suspensões e Emulsões Oraís Líquidas

O esquema que trata de conservação das suspensões também pode ser aplicado à formulação de emulsões. A inclusão de um conservante apropriado é essencial, principalmente quando forem utilizadas substâncias de origem natural. Os conservantes previnem o crescimento de microorganismos que possam estar presentes na matéria-prima e/ou que sejam introduzidos no produto durante seu uso.

Alguns produtos naturais, particularmente aqueles aplicados sobre a pele lesionada, devem ser esterilizados antes do uso. Por exemplo, bentonita pode conter *clostridium tetani*, porém, é possível esterilizá-la mediante aquecimento do pó a 160°C, durante uma hora ou autoclavando as dispersões aquosas.

Assim como na formulação de emulsões, deve-se prestar atenção à inativação do sistema conservante, se ocorrer, causada pela interação com outros adjuvantes. A solubilização por agentes molhantes, a interação com polímeros ou a adsorção sobre os sólidos suspensos, particularmente caulim ou trissilicatos de magnésio, podem reduzir a eficácia do sistema conservante.

Infelizmente não existe uma maneira teórica para escolher o sistema conservante mais adequado. Os únicos métodos seguros são baseados nos resultados de testes de desafio apropriados. Estes métodos de teste de atividade do conservante são preconizados por diversos compêndios oficiais, mas, de maneira geral, envolvem a adição de um inóculo misto de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, fungos e leveduras aos produtos testados e a comparação da sobrevivência desses microorganismos com um grupo-controle, que não contém conservante.

As características desejáveis de um conservante para uso nestas formulações incluem:

Ampla espectro de atividade;

Atividade bactericida, em vez de bacteriostática. Um conservante que tenha atividade bacteriostática mínima pode perder esta atividade caso ocorram alterações físicas ou químicas no sistema;

Livre de atividade tóxica, irritante ou sensibilizante;

Elevada solubilidade em água (já que é nesta fase que mais se reproduzem os microorganismos);

Compatibilidade com os demais componentes da formulação e com a embalagem. Certos conservantes são incompatíveis com determinados grupos de agentes emulsionantes. Por ex., os fenóis e os ésteres do ácido p-hidroxibenzoico complexam com alguns emulsionantes não-iônicos, devido tanto à reação com grupamentos oxietileno quanto à solubilização dentro das micelas do excesso de tensoativo. Se parte do conservante ficar inativada, tal problema pode ser solucionado aumentando-se a quantidade de conservante no produto, a fim de garantir uma concentração satisfatória de conservante livre na fase aquosa. É importante assegurar que, durante a produção, o conservante seja adicionado depois do emulsionante ter-se concentrado na interface óleo-água.

Estabilidade e efetividade dentro de uma ampla faixa de pH;

Seja incolor e inodoro;

Os conservantes mais utilizados em emulsões incluem os ácido benzoico e sórbico e seus sais, ésteres do ácido p-hidroxibenzoico, clorocresol, fenoxietanol, o bronopol, compostos de amônio quaternário.

Devido à irritabilidade e à toxicidade de alguns conservantes, a escolha inicial depende da via de administração do produto.

É importante salientar que um único conservante não apresenta todas as propriedades desejadas citadas. Em muitos casos, é preciso usar uma combinação de conservantes, sendo mais amplamente utilizada a mistura de metil e propil-p-hidroxibenzoatos, normalmente em proporção de 10:1

Agentes Redutores e Antioxidantes

A decomposição de preparações farmacêuticas por oxidação pode ser controlada adicionando-se agentes redutores, como metabissulfito de sódio, ou antioxidantes, como hidroxianisolbutilado ou hidroxitolueno butilado.

Referências Bibliográficas:

Delineamento de Formas Farmacêuticas – Segunda Edição – Michael E. Aulton.  
Guia Prático da Farmácia Magistral – 2º edição – Anderson de Oliveira Ferreira.  
Tecnologia Farmacêutica – 6ª edição – L. Nogueira Prista, A Correia Alves, Rui Morgado, J. Sousa Lobo.  
Iniciação à Química Cosmética – vol. 2 – Randy schueller & Perry Romanowski.

## **Vinheta – Dicas Farmacotécnicas**

### **Solubilidade de fármacos em soluções**

Soluções farmacêuticas parecem ser sistemas simples, mas é em solução que a degradação ocorre mais rapidamente e a solubilização de fármacos pouco solúveis é frequentemente muito difícil.

Uma solução pode ser definida como um sistema no qual as moléculas de um soluto (fármaco) são dispersas em solventes (veículo).

Quando uma solução contém um soluto no limite de sua solubilidade, em qualquer condição de temperatura ou pressão, estas soluções são chamadas de saturadas. Se este limite de solubilidade for superado podemos chamar estas soluções de supersaturadas.

O equilíbrio de solubilidade máximo de uma droga em um determinado meio determina a velocidade de solução (dissolução), quanto maior for a solubilidade, maior será a velocidade de solução.

Fatores que influenciam na solubilidade :

1. Características físico-química dos fármacos,
2. Hidrofobicidade,
3. Forma do fármaco e sua área de superfície,
4. Estado de ionização do fármaco,
5. Influência do pH do meio,
6. Importância do pka deste fármaco.

Também é fundamental prever a solubilidade de um fármaco conhecendo a sua estrutura química, bem como os grupos hidrofílicos e hidrofóbicos e a influência destes na solubilidade do fármaco.

1. Características das moléculas e solubilidade em água :

O ponto de ebulição de uma substância ou fármaco tem correlação com a área da superfície total e pode-se observar uma tendência para o decréscimo da solubilidade aquosa com o aumento do ponto de ebulição, pois o ponto de ebulição de líquidos e o ponto de fusão dos sólidos são relacionados à coesão em solutos no estado líquido ou de cristais e podem ser utilizados como um guia para uma sequência de solubilidade, desde que interações entre solutos e solventes não mascarem esta solubilidade. Como por exemplo, podemos citar a sulfadiazina que tem o ponto de fusão de 253 °C e apresenta solubilidade em água de 1g em 13 L.

2. Hidrofobicidade :

Um exemplo de hidrofobicidade podemos ver no benzoato de estradiol com o 3-OH substituído, que é muito menos solúvel em água do que o estradiol, em virtude da perda de um grupo hidroxila e à sua substituição por um grupo hidrofóbico. Esta

mesma relação pode ser vista entre a testosterona e o propionato de testosterona. O benzoato de estradiol e o propionato de testosterona são solúveis em óleo geralmente óleo de rícino.

### 3. Forma do fármaco e sua área de superfície :

A metiltestosterona deveria ser menos solúvel em água se comparada com a testosterona, mas na realidade isto não ocorre devido a importância das propriedades do cristal como determinantes de solubilidade. Compostos metilados são mais solúveis devido ao seu menor calor de fusão pois eles mais rapidamente se desintegram no solvente.

Outro exemplo são a dexametasona e a betametasona, ambas são derivados fluoretados isoméricos da metilprednisolona, porém suas solubilidades não são iguais e isto pode ser uma propriedade do cristal ou da solução.

### 4. Influência do pH, pka e da ionização na solubilidade de fármacos ionizáveis:

Na sua maioria os fármacos são eletrólitos orgânicos e existem quatro parâmetros que determinam a sua solubilidade :

- seu grau de ionização
- seu tamanho molecular,
- interações de grupos substituintes com o solvente, e
- suas propriedades de cristal.

O estado de ionização de um fármaco é fator determinante para a solubilidade deste fármaco, quanto maior a fração do fármaco solubilizado maior será a sua solubilidade em água.

A relação das formas ionizadas e não ionizadas depende do pH do meio e do pKa do composto.

**Fármacos** ácidos como **os** antiinflamatórios não esteroidais são menos solúveis em soluções ácidas do que em soluções alcalinas. **Isto ocorre porque** as espécies predominantes não dissociadas, não podem interagir com as moléculas de água na mesma extensão que as formas ionizadas, que são rapidamente hidratadas.

Fármacos básicos como a ranitidina são, mais solúveis em solução ácidas, nas quais a forma ionizada da droga é predominante.

Vários fármacos são anfotéricos e apresentam ambas características, ácidas e básicas. **Aminoácidos** e tetraciclina são exemplos clássicos desta classe e a sua solubilidade depende do pH da formulação.

Definições de solubilidade, formas de expressar solubilidade , bem como fatores ligados à forma e aos substituintes na molécula, que afetam a solubilidade foram abordados neste material. Concluiu-se que o pH, pka e grau de ionização são os fatores que afetam de maneira importante a solubilidade de um fármaco. O entendimento entre a relação pH e solubilidade é vital para o comportamento de fármacos iônicos nas formulações farmacêuticas e sua efetividade no organismo.

Referência:

Princípios Físico-Químicos em Farmácia – A T Florence, D Attwood.

## Vinheta – Perguntas e Respostas Frequentes

### **1 – Que tipo de preparações a farmácia pode manter em estoque mínimo? Como realizar o controle de qualidade desse estoque segundo RDC 214/06?**

Segundo Anexo I da RDC 214/06 a farmácia pode manipular e manter estoque mínimo de preparações oficiais constantes do Formulário Nacional (no site da Anvisa pode ser encontrado o Formulário Nacional na Resolução RDC nº 222, de 29 de julho de 2005, consulte o seguinte link:

<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>), devidamente identificadas e de bases galênicas, de acordo com as necessidades técnicas e gerenciais do estabelecimento, desde que **garantidas** a qualidade e estabilidade das preparações.

Quanto ao controle de qualidade a farmácia deve possuir procedimentos operacionais escritos e estar devidamente equipada para realizar análise lote a lote dos produtos de estoque mínimo, conforme os itens abaixo relacionados, quando aplicáveis, mantendo os registros dos resultados:

- a) caracteres organolépticos;
- b) pH;
- c) peso médio;
- d) viscosidade;
- e) grau ou teor alcoólico;
- f) densidade;
- g) volume;
- h) teor do princípio ativo;
- i) dissolução;
- j) pureza microbiológica.

As análises descritas devem ser realizadas conforme metodologia oficial e em amostragem estatisticamente representativa do tamanho do lote. A farmácia deve dispor de laboratório de controle de qualidade capacitado para realização de controle em processo e análise da preparação manipulada do estoque mínimo, referidos nas letras “a” a “g”. É facultado à farmácia terceirizar o controle de qualidade de preparações manipuladas do estoque mínimo, em laboratórios tecnicamente capacitados para este fim, mediante contrato formal, para a realização dos itens “h”, “i” e “j” acima referidos.

É importante ressaltar que a farmácia deve manter amostra de referência de cada lote de estoque mínimo preparado, até 4 (quatro) meses após o vencimento do medicamento ou da base galênica. A quantidade de amostra mantida deve ser suficiente para a realização de duas análises completas.

### **2 - Não estou conseguindo comprar matéria-prima do meu fornecedor pois o mesmo me informou que minha situação perante a Anvisa encontra-se inválida. O que devo fazer? Por que minha situação esta inválida, uma vez que já enviei toda a documentação?**

Informamos que a situação "INVÁLIDA" , vincula-se com algum processo que foi enviado à Anvisa, e que se encontra em tramitação. Ressaltamos que é de suma importância estar em dia com toda a documentação referente a Renovação da Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE), uma vez que estas informações poderão interferir na publicação de futuros petições e até mesmo na compra de produtos para seu estabelecimento.

Além dessa questão devemos estar atentos na atualização do cadastro através do portal da Anvisa, que deve ser feita toda a vez que ocorrer qualquer alteração. Esta informação é de grande valia , pois além de estar relacionada aos dados do seu estabelecimento no cadastro da Anvisa, também é o elo que a mesma possui para mantê-lo informado

de processos pendentes, cumprimentos de exigência e até mesmo informações referentes ao Sistema Nacional de Gerenciamento dos Produtos Controlados, SNGPC. Este foi estabelecido pela RDC 27, DOU 02/04/2007, em vigor a partir do dia 02 de maio de 2007, com prazo de 180 dias para as farmácias se adequarem.

Segue abaixo informações de como proceder para atualizar os dados cadastrais:

Para atualizar os dados no Cadastro da farmácia junto a Anvisa - abrir o site: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ir em Serviços > Atendimento e Arrecadação > Cadastro de Empresa -

>verificar o passo a passo

[http://www.anvisa.gov.br/servicos/atendimento/passos\\_cadastramento.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/atendimento/passos_cadastramento.htm)>  
verificar se os dados estão corretos ou necessitam de alteração.

Caso não consiga prosseguir com o sua alteração enviar e-mail para [ggimp@anvisa.gov.br](mailto:ggimp@anvisa.gov.br) descrevendo o ocorrido e buscar a solução para as dificuldades encontradas.