

CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS DE ACICLOVIR PRODUZIDAS NAS FARMÁCIAS

ALINE CRISTINA SCHOLZ¹
LÍGIA REGINA GARBINATO²
KARIMI SATER GEBARA²

1. Acadêmica do Centro Universitário da Grande Dourados – UNIGRAN, Dourados, MS, Brasil.
2. Docentes do Centro Universitário da Grande Dourados – UNIGRAN, Dourados, MS, Brasil.

Autor responsável: A. Scholz
E-mail: aline_scholz@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As farmácias de manipulação vêm crescendo significativamente no mercado farmacêutico do Brasil e do mundo. Isso se deve em grande parte ao preço dos medicamentos que é inferior ao dos medicamentos industrializados. Além disso, as farmácias magistrais manipulam medicamentos em doses não fabricadas pela indústria, ou seja, inexistentes no mercado (MIOTTO & ADAMS, 2004).

Mesmo com os avanços, discussões sobre a credibilidade dos medicamentos manipulados ainda são frequentes. Por isso, em 2007, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) publicou a RDC nº 67, que atualmente está em vigor e regulamenta as atividades realizadas na farmácia magistral, em especial as relacionadas ao controle de qualidade (BRASIL, 2007).

A qualidade de um medicamento envolve toda sua manipulação, desde a recepção e controle da matéria-prima até o uso do mesmo pelo paciente. O controle de qualidade é o conjunto de operações que visam verificar se as formulações estão em conformidade com as especificações estabelecidas (MARTINELLI *et al.*, 2005).

No laboratório de controle de qualidade são realizadas análises das características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas das matérias-primas e dos produtos acabados, sendo esse setor da farmácia útil na elaboração e adequação de procedimentos operacionais, correção de falhas e escolha das matérias-primas e fabricantes confiáveis. Isso auxilia na credibilidade do estabelecimento e na segurança do produto manipulado (SANTORO, 1988).

O aciclovir é um antiviral seletivo contra o herpes vírus, tipo 1 e 2 e, também, em menor escala, aos vírus da Varicela-Zoster e Epstein Barr. O herpes vírus (HSV) pode causar desde infecções mais simples, como o herpes oral, até infecções mais graves como herpes genital, en-

cefalites e infecções crônicas, sendo que as últimas ocorrem com mais frequência em pacientes imunologicamente comprometidos (SILVA, 2006).

Como no mercado farmacêutico brasileiro a maioria das farmácias magistrais manipula medicamentos à base de aciclovir para o tratamento de infecções virais causadas pelo herpes vírus, torna-se importante avaliar a qualidade das cápsulas de aciclovir produzidas para verificar se essas se encontram ou não de acordo com as especificações estabelecidas por compêndios oficiais, pois caso haja irregularidades, essas podem comprometer a eficácia do tratamento.

O objetivo desse trabalho foi verificar se as cápsulas de aciclovir produzidas nas farmácias de manipulação de Dourados/MS estavam de acordo com as especificações preconizadas pelos compêndios oficiais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras

Foram escolhidas, por sorteio aleatório, seis farmácias magistrais das 12 existentes na cidade de Dourados (MS). De cada farmácia, foram adquiridas 60 cápsulas de aciclovir 200mg para análise e de uma outra farmácia foi obtido aciclovir (matéria-prima) para ser utilizada como substância de referência. As farmácias não foram informadas sobre a realização das análises e por isso, seus nomes não foram divulgados, sendo utilizadas apenas letras para diferenciá-las.

Análises da matéria prima

- ✓ Avaliação de caracteres organolépticos

Análise visual do aciclovir quanto à cor e cristalinidade

✓ **Teste de solubilidade**

O teste de solubilidade da matéria-prima foi efetuado segundo o preconizado por Amaral e Vilela (2002), sendo utilizado como solvente água destilada e álcool etílico.

✓ **Determinação do ponto de fusão**

A análise de ponto de fusão da matéria-prima foi realizada em conformidade com a Farmacopéia Brasileira (1988), empregando o método do capilar.

✓ **Montagem da curva de calibração do aciclovir**

Utilizou-se o aciclovir, matéria-prima, para fazer uma curva de calibração, sendo esta usada como parâmetro para cálculo da quantidade de aciclovir contido nas cápsulas posteriormente analisadas. Para tanto, preparou-se soluções de aciclovir nas seguintes concentrações: 0,5 mg/ml; 0,125 mg/ml; 0,0625 mg/ml e 0,03125 mg/ml. Mediu-se em espectrofotômetro à 255nm as absorbâncias correspondentes a essas concentrações e então, fez-se a curva de calibração (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; ALMEIDA, 2002).

Controle de qualidade das cápsulas

✓ **Análise do rótulo**

Avaliaram-se os rótulos para verificar se os mesmos continham todas as informações exigidas pela RDC 67/2007.

✓ **Análise das características organolépticas das cápsulas de aciclovir 200mg**

As cápsulas foram avaliadas externamente quanto à uniformidade de tamanho e coloração entre si, ao formato, a ausência ou não de sujidades e também quanto à presença de deformações ou rachaduras. Além disso, observou-se também se o número de cápsulas estava adequado. As cápsulas também foram avaliadas quanto ao pó contido nas mesmas (aspectos visuais, odor e coloração) por meio da abertura de 3 unidades posológicas de cada amostra.

✓ **Determinação de peso médio de conteúdo**

O peso médio das cápsulas foi efetuado segundo preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988), através da pesagem individual de 20 unidades de cápsulas de aciclovir, primeiramente cheias e depois vazias, para determinação do peso médio de conteúdo. Em seguida fez-se a determinação da variação percentual do conteúdo das cápsulas em relação à média, além do cálculo do desvio padrão.

✓ **Teste de desintegração**

Realizado segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), utilizando seis cápsulas no teste. O tempo máximo para desintegração de todas as cápsulas é de 45 minutos.

✓ **Teste de dissolução**

O teste foi realizado conforme monografia específica para o aciclovir presente na Farmacopéia Brasileira (1988). Como meio de dissolução, utilizou-se ácido clorídrico 0,1M. As alíquotas foram retiradas do meio de dissolução nos tempos 0, 20, 30, 40 e 45 minutos. A leitura foi feita em espectrofotômetro em 255nm. Calculou-se a quantidade de aciclovir ($C_8H_{11}N_5O_3$) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de aciclovir padrão na concentração de 0,001% (peso/volume).

✓ **Doseamento das cápsulas de aciclovir**

A metodologia utilizada seguiu a monografia específica do fármaco constante na Farmacopéia Brasileira (1988). Preparou-se solução padrão na mesma concentração (0,0015%) utilizando o mesmo solvente. Mediram-se as absorbâncias em espectrofotômetro das soluções resultantes em 255nm, usando ácido clorídrico 0,1M para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de aciclovir ($C_8H_{11}N_5O_3$) nas cápsulas a partir das leituras obtidas, comparando-as com a solução padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Matéria-prima

Os resultados que se referem à observação de características organolépticas e físico-químicas da matéria-prima aciclovir podem ser observados na tabela 1.

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), o aciclovir é um pó fino, cristalino, branco ou quase branco, sendo pouco solúvel em água e insolúvel em etanol. No laudo do fornecedor (Zhejiang Chengyi) constam, além da confirmação das informações farmacopéicas, o teor de água (limite máximo 6%) e o teor de aciclovir presente na matéria-prima (limite mínimo e máximo de 98 a 101%, respectivamente). Após a análise do aciclovir (matéria-prima), confirmaram-se as informações anteriores (exceto o teor de aciclovir que ainda será avaliado), o que torna a matéria-prima aprovada com relação a esses critérios.

Cápsulas de aciclovir 200mg:

Análise de rótulos

Segundo a RDC 67/2007, as informações obrigatórias aos rótulos são: nome do prescritor, nome do paciente, número do registro da formulação no livro receituário, data da manipulação, prazo de validade, componentes e concentrações, número de unidades posológicas, peso

Tabela 1. Resultados obtidos após análise das características organolépticas da matéria-prima aciclovir.

Característica	Referência Farmacopéica	Matéria-prima em análise
Descrição	Pó fino	Pó fino
Aparência	Cristalino	Cristalino
Cor	Branco ou quase branco	Branco
Odor	Inodoro	Inodoro
Solubilidade	Em água: pouco solúvel	Em água: pouco solúvel
	Etanol: insolúvel	Etanol: insolúvel
Densidade Aparente		0,4885g/mL
Ponto de fusão	Em torno de 230° C	230°C

ou volume contido, posologia, identificação da farmácia, CNPJ, endereço completo, nome do farmacêutico responsável e número do registro deste no CRF.

Todas as farmácias apresentaram nos seus respectivos rótulos as seguintes informações: nome do paciente, número do registro no livro receituário, data da manipulação e prazo de validade, componente da formulação seguindo a denominação comum internacional ou brasileira, concentração do componente, tipo de uso (interno), posologia, identificação da farmácia contendo nome, endereço e CNPJ, identificação do farmacêutico e número do registro deste no CRF.

Apenas a farmácia A apresentou no rótulo o nome do prescritor, cujo nome foi questionado durante a aquisição. É importante mencionar que todos os medicamentos foram adquiridos sem prescrição médica e as demais farmácias não fizeram nenhum questionamento a respeito do médico prescritor e, por isso, o nome do mesmo não foi expresso nos rótulos.

Apesar de não ser um item obrigatório na legislação vigente, os rótulos não continham nenhuma informação sobre como armazenar, fator de suma importância para garantir a eficácia do fármaco, já que o mesmo pode perder estabilidade e ter sua ação terapêutica diminuída quando armazenado em temperatura, local e umidade inadequados. Além disso, também não continham as iniciais dos manipuladores, o que pode dificultar a rastreabilidade dos produtos. O uso das iniciais, rubrica ou assinatura dos manipuladores deve ser acrescido ao rótulo presente na embalagem do produto (BRASIL, 2007).

As embalagens de todas as amostras de cápsulas de aciclovir 200mg manipuladas pelas farmácias de Dourados apresentaram sistema de lacre intacto, integridade física preservada e sílica para diminuir a umidade. Além disso, todas as embalagens eram de fácil manuseio. Portanto,

quanto a esse critério as amostras foram consideradas aprovadas.

Com base nas informações analisadas, pode-se verificar que informações importantes como o nome do médico prescritor não foram incluídas no rótulo, o que torna as farmácias B, C, D, E e F reprovadas quanto à esse parâmetro.

Análise das características organolépticas das cápsulas de aciclovir 200mg

As características externas das cápsulas e do pó contido nas mesmas (aspectos visuais, odor e coloração) foi foco de avaliação neste estudo. Todas as cápsulas provenientes das farmácias de Dourados apresentaram uniformidade de tamanho e coloração entre si (homogeneidade), nenhuma das cápsulas apresentou-se amassada, deformada ou com rachaduras e após a contagem, confirmou-se a presença de 60 cápsulas como expressa no rótulo; o que torna as amostras aprovadas quanto à avaliação externa.

Após abertura de três cápsulas de cada farmácia para avaliação do pó, pode-se perceber que todas as amostras apresentaram-se normais, sem odor, com coloração branca e presença de pó cristalino, típico do aciclovir. Por isso, as amostras foram também aprovadas quanto à avaliação do pó nelas contido.

No que diz respeito à presença ou não de impurezas e vestígios de outros fármacos, a amostra obtida na farmácia F apresentou duas unidades com resíduos aparentes de outros fármacos aderidos ao corpo da cápsula, o que possivelmente indica a ocorrência de contaminação cruzada, provavelmente pelo uso inadequado de encapsuladora. Por isso, a farmácia F foi considerada reprovada frente a esse parâmetro. Com relação às cápsulas das demais farmácias, todas se apresentaram livres de impurezas e por isso foram aprovadas.

Tabela 2. Análise do peso médio de conteúdo das cápsulas manipuladas contendo aciclovir 200mg pelas farmácias magistrais de Dourados-MS, 2008.

Farmácia	Peso médio (mg/caps)	Variação permitida (%)	Limite inferior	Limite superior	S (%)	CV (%)
A	368	7,5%	340	396	1,2	3,32
B	198	10%	178	218	1,11	5,53
C	263	10%	237	289	0,56	2,12
D	204	10%	184	224	0,9	4,48
E	228	10%	205	251	0,79	3,49
F	230	10%	207	253	0,55	2,39

Determinação de peso médio de conteúdo

Na tabela 2 encontram-se os valores obtidos com a determinação do peso médio de conteúdo das cápsulas de aciclovir.

Quando cada uma das farmácias é avaliada individualmente, pode-se perceber que as farmácias A, C, D, E e F não apresentaram nenhuma cápsula fora dos limites estabelecidos e também que o coeficiente de variação está dentro dos padrões estabelecidos (máximo de 5%), o que demonstra que houve uniformidade no enchimento de cápsulas.

A farmácia B apresentou 2 (duas) cápsulas fora do limite inferior, exatamente o limite máximo permitido pela farmacopéia para aprovação do lote. Além disso, o coeficiente de variação da farmácia B está acima dos valores de referência, pois o máximo permitido é de 5% e a variação foi de 5,53%, sendo, portanto, esta amostra reprovada no teste de determinação do peso médio de conteúdo. Essa variação pode indicar uma ineficiência na técnica de manipulação empregada, seja por despreparo, descuido ou falta de habilidade do manipulador (ZARBIELLI, 2007).

DESINTEGRAÇÃO

O aciclovir é um fármaco que, quando manipulado na forma farmacêutica cápsula não necessita de revestimento para administração porque ele não é alterado pelo pH ácido do estômago (FERREIRA, 2001). Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), cápsulas não revestidas devem se desintegrar totalmente em água em tempo máximo de 45 minutos, após acionamento do aparelho, podendo restar apenas pequenos fragmentos gelatinosos insolúveis.

Tabela 5. Tempo de desintegração de cápsulas de aciclovir provenientes de farmácias de Dourados-MS, 2008.

Farmácias	Tempo de desintegração
A	2 minutos e 20 segundos
B	3 minutos e meio
C	2 minutos
D	10 minutos
E	7 minutos e meio
F	11 minutos e meio

Quando avaliadas quanto a esse parâmetro todas as amostras cumpriram com a especificação, já que nenhuma ultrapassou o tempo máximo permitido. Isso torna as amostras aprovadas quanto à desintegração. Não foi realizada nenhuma comparação do tempo de desintegração das cápsulas de aciclovir com o medicamento de referência (Zovirax) porque o último apresenta-se comercialmente na forma farmacêutica comprimido, não sendo, portanto possível a comparação.

DOSEAMENTO DO TEOR DE ACICLOVIR

O doseamento dos fármacos determina qual a quantidade de princípio ativo constante na formulação, sendo, portanto, muito importante no controle de qualidade de medicamentos manipulados e industrializados. Quando a quantidade de princípio ativo encontrada na forma farmacêutica é maior do que deveria, pode ocorrer aumento no número e na intensidade das reações adversas. Já quando

a quantidade é menor do que deveria, pode ocasionar ineficácia terapêutica (ZARBIELLI *et al*, 2007).

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), o teor de aciclovir contido na forma farmacêutica deve ter no mínimo 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada no rótulo (no caso, 200mg). A figura 1 apresenta os resultados obtidos no doseamento do aciclovir por espectrofotometria na região do ultravioleta.

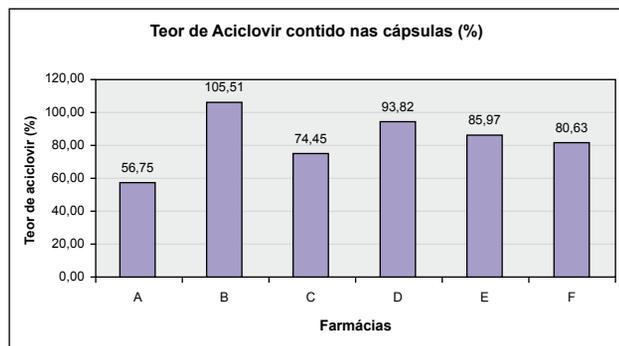


Figura 1. Resultados referentes ao teor de aciclovir contido nas cápsulas.

Com base na avaliação dos resultados do doseamento do aciclovir, verifica-se que somente a farmácia B foi aprovada, pois a mesma continha teor de aciclovir dentro do preconizado pela farmacopéia específica. As demais farmácias não atingiram a quantidade mínima de aciclovir e, por isso, foram consideradas reprovadas. Isso pode comprometer de forma significativa o tratamento, pois como a dosagem é menor, uma menor quantidade de fármaco chega ao local de ação e um menor efeito terapêutico é alcançado (SILVA, 2006; JATO, 2001).

Para que um método analítico seja considerado confiável, é preciso utilizar uma curva de calibração linear (ZARBIELLI; MACEDO; MENDES, 2007). Os resultados da curva padrão do aciclovir estão representados na figura 2. O coeficiente de correlação (R – grau de associação entre

as amostras analisadas) obtido encontra-se próximo de 1, o que é indicativo de linearidade da técnica.

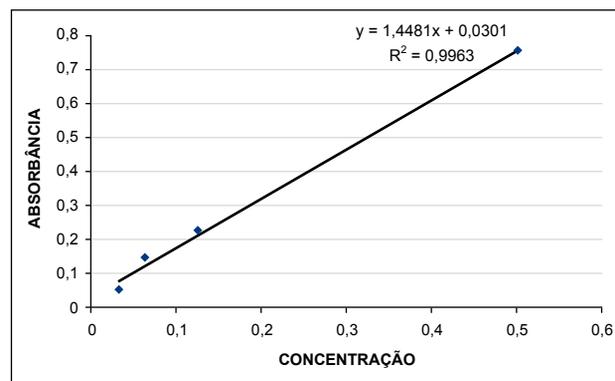


Figura 2. Curva de calibração padrão do aciclovir (mg/ml).

A curva de calibração do aciclovir foi utilizada como referência para os cálculos do doseamento e da dissolução das cápsulas de aciclovir.

DISSOLUÇÃO

A monografia do aciclovir presente na Farmacopéia Brasileira (1988) especifica um limite mínimo de aceitação de 80% de dissolução do fármaco no meio, em um prazo de 45 minutos. A figura 3 ilustra os resultados de dissolução obtidos na análise do aciclovir em cápsulas.

Com base nos resultados encontrados no teste de dissolução, verificou-se que somente a farmácia D foi reprovada, pois a mesma apresentou apenas 68,73% de aciclovir dissolvido após os 45 minutos. As demais farmácias foram consideradas aprovadas por apresentarem mais de 80% de aciclovir dissolvido ao final da análise (45 minutos). Como a absorção do medicamento só

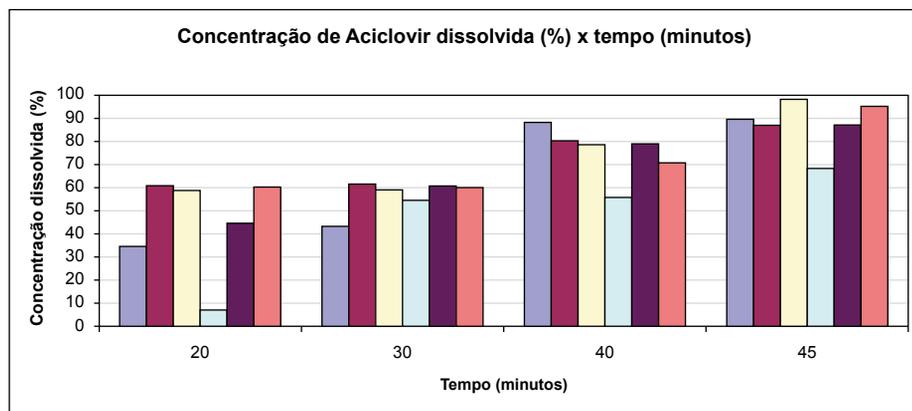


Figura 3. Concentração percentual de aciclovir dissolvida em função do tempo.

ocorre se o mesmo estiver dissolvido nos fluidos orgânicos, concentrações dissolvidas menores do que o mínimo exigido, podem comprometer a quantidade de fármaco absorvido e, conseqüentemente, o efeito farmacológico do mesmo (ZARBIELLI; MACEDO; MENDES, 2007). As concentrações de aciclovir dissolvidas no tempo zero não foram significativas e, por isso, as mesmas não foram incluídas na figura 3.

CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos nas análises de rótulo, caracteres organolépticos, peso médio, desintegração, dissolução e doseamento, pode-se concluir que as farmácias ainda precisam aprimorar as boas práticas de manipulação, pois apesar de mostrarem resultados favoráveis em algumas análises, as mesmas não apresentaram bons resultados na técnica de doseamento (uma das mais importantes), já que somente uma das farmácias foi aprovada (farmácia B). Além disso, a farmácia D foi reprovada na dissolução, a farmácia B foi reprovada na determinação do peso médio de conteúdo e a farmácia F, na avaliação de características externas. Mesmo na análise de rótulo, que é bastante simples, irregularidades foram encontradas na maioria das farmácias. Com isso conclui-se que, mesmo com as novas exigências por parte da ANVISA, ainda são necessárias medidas para assegurar a qualidade do medicamento manipulado e garantir o uso das boas práticas de manipulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, E.D. Doseamento do aciclovir por volumetria em meio não-aquoso. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v.23, n.2, 2002.
- AMARAL, M.P.H.; VILELA, M.A.P. *Controle de qualidade na farmácia de manipulação*. 1.ed. Juiz de Fora: UFJF, 2002.
- BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. RDC 67 de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 9 de outubro de 2007.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4.ed., parte II, 4º fascículo, 1988.
- MARTINELLI, H.K.; et al. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopatia da cidade de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Sci. Health Sci.*, Maringá, v. 27, n. 2, p. 137-143, 2005.
- MIOTTO, S.; ADAMS, A.I.H. Avaliação de cápsulas de Nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). *Infarma*, Brasília, v.16, nº 1-2, p. 68-72, jan/fev, 2004.
- SANTORO, M.I.R.M. *Introdução ao controle de qualidade de medicamentos*. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- ZARBIELLI, M.G.; MACEDO, S.; MENDES, A.M.; Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim-RS. *Infarma*, Brasília, v.19, n 1-2, p.17-23, 2007.