



Amanda Natalina de Faria
(Organizadora)

Princípios Físico - Químicos em Farmácia

Atena
Editora
Ano 2019



Amanda Natalina de Faria
(Organizadora)

Princípios Físico - Químicos em Farmácia


Ano 2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Faria – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P954	Princípios físico-químicos em farmácia [recurso eletrônico] / Organizadora Amanda Natalina de Faria. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. Formato: PDF. Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-741-3 DOI 10.22533/at.ed.413190511 1. Farmácia – Pesquisa – Brasil. 2. Química farmacêutica. I.Faria, Amanda Natalina de. <p style="text-align: right;">CDD 615</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

O e-book “Princípios Físico-Químicos em Farmácia” é uma obra composta por 16 capítulos onde foram abordados trabalhos, pesquisas e revisões de literatura acerca de diferentes aspectos da aplicação de propriedades físico químicas de produtos e atividades farmacêuticas.

O objetivo principal desta publicação foi dar visibilidade a estudos desenvolvidos em diversas Instituições de Ensino Superior e Pesquisa do Brasil, com o foco voltado aos processos físico químicos no desenvolvimento de metodologias inovadoras, qualidade, validação, análise de plantas medicinais do país, suas moléculas ativas, entre outros.

A riqueza da diversidade de plantas brasileiras e suas análises tornam-se um atrativo à parte neste livro, onde espécies como a *Morus nigra*, *Helianthus annuus*, *Platonia insignis* Mart, *Theobroma cacao* L., *Theobroma grandiflorum*, *Astrocaryum murumuru* Mart e óleos essenciais são mostrados e enaltecem os conhecimentos regionais.

Assim, diversos assuntos foram discutidos e aprofundados nos capítulos deste e-book, com a finalidade de divulgar o conhecimento científico aos pesquisadores nacionais com o respaldo e incentivo da Editora Atena, cujo empenho para a divulgação científica torna-se cada vez mais notável.

Amanda Natalina de Faria

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ALCALOIDES DO GÊNERO <i>Senna</i> E POTENCIAL FARMACOLÓGICO	
Lucivania Rodrigues dos Santos Adonias Almeida Carvalho Rodrigo Ferreira Santiago Mariana Helena Chaves	
DOI 10.22533/at.ed.4131905111	
CAPÍTULO 2	14
ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E ORGANOLÉPTICOS DE SABONETES LÍQUIDOS ÍNTIMOS	
Juliana Ramos da Silva Bruna Linhares Prado Olindina Ferreira Melo	
DOI 10.22533/at.ed.4131905112	
CAPÍTULO 3	34
AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DO RADIOFÁRMACO (¹⁸ F-FDG) FLUORDESOXIGLICOSE EM USUÁRIOS DE FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES	
Josênia Maria Sousa Leandro Dênis Rômulo Leite Furtado Antônio Jose Araújo Lima Ronaldo Silva Júnior Lillian Lettiere Bezerra Lemos Marques Marconi de Jesus Santos	
DOI 10.22533/at.ed.4131905113	
CAPÍTULO 4	46
AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE DA FOSFOLIPASE EM ISOLADOS DE CANDIDÚRIA EM HOSPITAL DO CENTRO-SUL DO PARANÁ	
Marcos Ereno Auler Lais de Almeida Francieli Gesleine Capote Bonato Natália Valendorf Pires Kelly Cristina Michalczyszyn Any de Castro	
DOI 10.22533/at.ed.4131905114	
CAPÍTULO 5	58
CARACTERIZAÇÃO FARMACOGNÓSTICA DE <i>Morus nigra</i> L.	
Nathália Andrezza Carvalho de Souza Pedrita Alves Sampaio Tarcísio Cícero de Lima Araújo Hyany Andreysa Pereira Teixeira José Marcos Teixeira de Alencar Filho Emanuella Chiara Valença Pereira Isabela Araujo e Amariz Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida Larissa Araújo Rolim	
DOI 10.22533/at.ed.4131905115	

CAPÍTULO 6 68

ESTUDO DE ESTABILIDADE E AVALIAÇÃO DA ACEITABILIDADE SENSORIAL DE CREMES FORMULADOS COM ÓLEO DE GIRASSOL

Marcela Aparecida Duarte
Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.4131905116

CAPÍTULO 7 85

ESTUDO DE FORMULAÇÃO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE NITROFURANTOÍNA OBTIDA A PARTIR DE CÁPSULAS PREPARADAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DA CIDADE DE DIVINÓPOLIS

Lucas Antônio Pereira dos Santos
Caroline Cristina Gomes da Silva
Carlos Eduardo de Matos Jensen
Marina Vieira
Douglas Costa Malta
Deborah Fernandes Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.4131905117

CAPÍTULO 8 95

MANTEIGAS DA AMAZÔNIA E OS SEUS FRUTOS: CONHECIMENTO POPULAR, COMPOSIÇÃO QUÍMICA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

Ygor Jessé Ramos
Douglas Dourado
Lorrynne Oliveira-Souza
Leonardo de Souza Carvalho
Gilberto do Carmo Oliveira
Claudete da Costa-Oliveira
Karen Lorena Oliveira-Silva
Rudá Antas Pereira
João Carlos Silva
Anna Carina Antunes e Defaveri

DOI 10.22533/at.ed.4131905118

CAPÍTULO 9 111

OCORRÊNCIA DO FÁRMACO DICLOFENACO SÓDICO EM ÁGUAS SUPERFICIAIS DE UM RIO NO OESTE DO ESTADO DO PARANÁ

Helder Lopes Vasconcelos
Leilane Elisa Romano Xavier
Cristiane Lurdes Paloschi
Gabriela Záttera

DOI 10.22533/at.ed.4131905119

CAPÍTULO 10 121

PARADIGMAS DO ENSINO: ABORDAGEM NA FARMACOTERAPIA DA SEPTICEMIA EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS

Carlos Eduardo Pulz Araujo
Iara Lúcia Tescarollo
Juliana Seraphim Piera

DOI 10.22533/at.ed.41319051110

CAPÍTULO 11 129

PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO CURSO DE FARMÁCIA: INTOXICAÇÃO POR AGENTES ORGANOFOSFORADOS

Carlos Eduardo Pulz Araujo
Iara Lúcia Tescarollo
Juliana Seraphim Piera

DOI 10.22533/at.ed.41319051111

CAPÍTULO 12 136

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES: BUSCA DA QUALIDADE NO ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lucas Antônio Pereira dos Santos
Aline Gabriela Passos Goulart
Carlos Eduardo de Matos Jensen
Marina Vieira
Douglas Costa Malta
Deborah Fernandes Rodrigues
Letícia Fagundes Papa
Caroline Cristina Gomes da Silva
Marcel Alexandre Formaggio de Moraes Junior

DOI 10.22533/at.ed.41319051112

CAPÍTULO 13 147

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS DIFERENTES MÉTODOS DE EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL

Thalita Moreira Marques
Flávio Mendes de Souza
Marcelo José Costa Lima Espinheira

DOI 10.22533/at.ed.41319051113

CAPÍTULO 14 155

RINITE MEDICAMENTOSA PELO USO INDISCRIMINADO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS

Iala Thais de Sousa Morais
Amanda Leticia Rodrigues Luz
Verônica Lorranny Lima Araújo
Sâmia Moreira de Andrade
Alexandre Cardoso dos Reis
Jeremias Morais Ribeiro
Maria das Graças Mesquita Silva
Kallyne Zilmar Cunha Bastos
Ana Caroline da Silva
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa
Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês
Manoel Pinheiro Lucio Neto

DOI 10.22533/at.ed.41319051114

CAPÍTULO 15 160

TECNOLOGIA DE LIPOSSOMOS APLICADA AOS SISTEMAS DE FORMULAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Camila Fabiano de Freitas
Wilker Caetano
Noboru Hioka
Vagner Roberto Batistela

DOI 10.22533/at.ed.41319051115

CAPÍTULO 16 176

TRATAMENTO DA ENXAQUECA COM A TOXINA BOTULÍNICA

Amanda Leticia Rodrigues Luz
Iala Thais de Sousa Moraes
Mikhael de Sousa Freitas
Graziely Thamara Rodrigues Guerra
Sâmia Moreira de Andrade
José Lopes Pereira Júnior
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa
Daniel Pires
Maurício Jammes de Sousa Silva
Vanessa da Silva Matos Galvão
Tatiany Oliveira Brito
Joubert Aires de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.41319051116

SOBRE A ORGANIZADORA..... 182

ÍNDICE REMISSIVO 183

ESTUDO DE FORMULAÇÃO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE NITROFURANTOÍNA OBTIDA A PARTIR DE CÁPSULAS PREPARADAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DA CIDADE DE DIVINÓPOLIS

Lucas Antônio Pereira dos Santos

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Caroline Cristina Gomes da Silva

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Carlos Eduardo de Matos Jensen

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Marina Vieira

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Douglas Costa Malta

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

Deborah Fernandes Rodrigues

UFSJ, Divinópolis - Minas Gerais.

RESUMO: A nitrofurantoína, um dos antimicrobianos mais utilizados para o tratamento das infecções do trato urinário, pode ser encontrada de diversas formas no mercado, como cápsulas magistrais, as quais possuem menor custo, medicamento referência (Macrodantina®) e medicamento similar (Medicamento Similar). Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas magistrais, comparando-as aos medicamentos similar e referência disponíveis no mercado brasileiro. Realizaram-se testes físico-químicos e calculou-se a possível equivalência farmacêutica pela determinação do Fator F2, também conhecido como Fator de semelhança. Os estudos foram feitos com amostras de cápsulas magistrais adquiridas nas cidades de

Divinópolis (MG) e Ubá (MG). De acordo com os resultados, somente o medicamento similar foi considerado como equivalente ao medicamento de referência. Já as cápsulas magistrais foram reprovadas no estudo de uniformidade de conteúdo e dissolução. Também não foram consideradas equivalentes ao medicamento de referência, a Macrodantina®. Dessa maneira considera-se, baseando nos estudos físico-químico realizados, que não o produto industrializado não pode ser substituído pelos medicamentos magistrais em questão.

PALAVRAS-CHAVE: nitrofurantoína, equivalência farmacêutica, cápsulas, manipulação magistral.

NITROFURANTOIN FORMULATION AND PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE STUDY OBTAINED FROM A PART OF CAPSULES PREPARED FOR DIVINOPOLIS CITY HANDLING PHARMACIES

ABSTRACT: Nitrofurantoin is one of the most used antimicrobials for the treatment for the urinary tract infections. In Brazil, this drug can be found in many forms on the market, like compounding capsules (those can be have a low cost), reference medicine (Macrodantina®) and Similar (Similar medicine). The objective of this work was to evaluate the quality of

compounding hard capsules and similar medicine product compared to reference medicine. After all physicochemical analysis, the Similarity Factor (F2) was calculated. The work was conducted with compounding hard capsules samples acquired in Divinópolis and Ubá – MG. According with the results, only the Similar medicine was characterized as equivalent to reference medicine. Already the compounding capsules were nonconforming in the uniformity of content and dissolution profile, not being, therefore considered equivalent to Macroantina®.

KEYWORDS: nitrofurantoin, pharmaceutical equivalence, capsules, pharmaceutical compounding.

INTRODUÇÃO

As indústrias farmacêuticas e as farmácias magistrais, hoje, são as grandes responsáveis pela produção de medicamentos disponibilizados para a população, necessariamente baseando-se nos preceitos de qualidade, que consideram, basicamente, a eficácia e segurança do medicamento. Mas nem sempre isso é alcançado, principalmente para as farmácias magistrais que tem implantado um controle de qualidade, tanto de matéria-prima quanto de produto acabado, menos rígido do que o do produto industrializado. A grande procura pelos produtos magistrais se justifica pela possibilidade de individualização e menor custo do medicamento, tornando-o muitas vezes mais acessível para os pacientes (DIAS et al., 2011).

De acordo com as Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007 e a Resolução da Diretoria Colegiada nº 87, de 21 de novembro de 2008, a qual complementa a RDC 67, instituíram-se as Boas Práticas de Manipulação que devem ser seguidas rigorosamente pelas farmácias magistrais, afim de produzir produtos com maior qualidade, e assim, possibilitando maior eficácia e segurança para o paciente (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008).

O controle de qualidade físico-químico e microbiológico das formulações manipuladas constitui-se como ferramenta importante para assegurar maior eficácia e segurança dos medicamentos magistrais. Conforme a legislação específica e guias para as Boas Práticas de Manipulação (BPM), a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deverá assegurar a confiabilidade nos mesmos em relação aos fins para os quais tenham sido propostos, não colocando o paciente em risco, por causa de sua inadequabilidade em termos de segurança, qualidade ou eficácia, ou seja, cada componente da cadeia produtiva do medicamento deve assumir a sua função e responsabilidade. A garantia da qualidade do medicamento manipulado e a sua regulamentação são continuamente debatidas por farmacêuticos, médicos, setores regulatórios, entidades de classe e pela sociedade, devendo no futuro resultar em novas exigências que visam proteger o consumidor (MARCATTO et al., 2005).

Além de garantir a possibilidade de produção de medicamentos com dose

personalizada ao paciente a farmácia magistral possui ainda, frequentemente, custo de produto acabado relativamente menor que do medicamento industrializado. Esta característica atrai a atenção dos consumidores, principalmente daqueles que fazem uso crônico de medicamentos e tem gastos elevados com a manutenção do tratamento medicamentoso. Os produtos industrializados possuem doses padrão, o que dificulta os ajustes ou adequações de dose para cada paciente. Outro fator relevante que traz destaque para o produto magistral é a possibilidade de associação de vários fármacos em uma mesma unidade, trazendo conforto para o usuário e maior adesão aos esquemas terapêuticos. Para os pacientes que fazem uso dos medicamentos industrializados muitas vezes é possível identificar o uso de várias unidades de comprimidos ou cápsulas que devem ser administrados de uma única vez. Este seria um dos problemas relativos ao uso dos mesmos, com implicações na aceitação e adesão ao esquema posológico prescrito. Estes medicamentos industrializados apesar de possuírem mais rigoroso controle de qualidade em relação ao produto magistral, também estão sujeitos a alterações no produto final, como variação de peso, taxa de dissolução e uniformidade de conteúdo (MARCATTO et al., 2005).

A nitrofurantoína é um dos antibióticos mais utilizados para o tratamento das infecções do trato urinário. Estas infecções do trato urinário (ITU) caracterizam-se pela invasão e multiplicação bacteriana em qualquer seguimento do aparelho urinário. É considerada a infecção bacteriana mais comum em lactentes, principalmente nos primeiros meses de vida (SOBRINHA et al., 2004).

A nitrofurantoína caracteriza-se como um agente antibacteriano específico do trato urinário, capaz de ser reduzida por flavoenzimas bacterianas a intermediários reativos que inativam as proteínas ribossomais e outras macromoléculas do microrganismo. Esta inativação apresenta relação direta com a inibição dos processos bioquímicos vitais de síntese proteica, metabolismo aeróbio, síntese de DNA e RNA e síntese da parede celular da bactéria. A nitrofurantoína está disponível no mercado farmacêutico na forma de cápsulas gelatinosas duras, produzidas pelas indústrias farmacêuticas e/ou pelas farmácias magistrais, sendo as doses usuais equivalentes a 100 mg (ANVISA, 2013).

A monografia para a matéria-prima nitrofurantoína está presente na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (2019). Também está apresentada a monografia para os comprimidos de nitrofurantoína, mas não está descrita a monografia para cápsulas duras. Por isso, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) número 37 de 6 de julho de 2009, podem-se empregar outros compêndios oficiais, como por exemplo, a Farmacopeia Americana para se conduzir as análises necessárias pertinentes ao controle de qualidade (BRASIL, 2009; BRASIL 2010a).

As indústrias farmacêuticas, assim como as farmácias magistrais possuem controle de qualidade de seus produtos, tanto de matérias-primas quanto de produto acabado. Entretanto, nas farmácias este controle de qualidade é menos rígido, fazendo com que os produtos manipulados apresentem em alguns casos qualidade

inferior (MARTINELLI et al., 2005).

Um dos mecanismos empregados para averiguação da qualidade de uma preparação farmacêutica consiste na determinação de sua equivalência farmacêutica. O estudo de equivalência farmacêutica consiste basicamente em estudos físico-químicos que tentam atestar a similaridade das apresentações estudadas. Este estudo pode ser conduzido baseando-se na legislação específica que orienta como proceder aos estudos analíticos com intuito de determinar a existência da equivalência farmacêutica. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) número 31, de 11 de agosto de 2010, especifica a metodologia que deve ser utilizada para prosseguir os estudos de equivalência farmacêutica, e a partir dos resultados do perfil de dissolução do medicamento referência e o medicamento teste, avaliar se há equivalência entre ambos (BRASIL, 2010c)

De acordo com PASA e colaboradores (2008) os lotes produzidos para um determinado medicamento devem apresentar características idênticas ao lote padrão. O produto deve possuir estabilidade definida mediante estudos com aplicação de metodologia adequada. Qualquer falha no processo produtivo de medicamentos pode traduzir em risco para o paciente, podendo evoluir desde a ineficácia, à toxicidade ou, eventualmente, à morte (PASA et al., 2008)

Considerando o crescente interesse por medicamentos magistrais, a necessidade de se assegurar maior segurança e eficácia destes produtos e a falta de informações sobre o controle de qualidade de medicamentos manipulados (PASA et al., 2008). Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade e fazer o estudo de equivalência farmacêutica de formulações farmacêuticas contendo nitrofurantoína, na dosagem de 100 mg, produzidas por farmácias de manipulação da cidade de Divinópolis e Ubá, ambas do estado de Minas Gerais.

A coleta das amostras utilizadas para realização deste estudo foi feita através de aquisição do produto magistral contendo nitrofurantoína na dosagem de 100mg. Foram escolhidas duas farmácias, uma na cidade de Ubá – MG (Farmácia A) e outra na cidade de Divinópolis-MG (Farmácia B). Conforme a lista “A” de medicamentos de referência disponibilizada pela ANVISA, datado de 31 de julho de 2019, para os estudos comparativos de equivalência e bioequivalência de cápsulas duras contendo nitrofurantoína na dosagem de 100mg, a Macroantina® produzida pelo laboratório Mantecorp® Farmasa® deve ser empregada como medicamento de referência. Foi selecionado ainda um medicamento similar contendo nitrofurantoína na dosagem de 100 mg.

A determinação do peso médio foi realizada levando em consideração os critérios preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (2019). Foram selecionadas vinte cápsulas das formulações obtidas pelas farmácias A e B, medicamento referência e similar que foram pesadas individualmente, logo depois, foram removidos o conteúdo e pesadas novamente. A diferença do peso entre a cápsula cheia e vazia resultou na quantidade individual de pó presente em cada cápsula. Posteriormente calculou-

se a média (Fórmula 1), o desvio padrão relativo (Fórmula 2) e a variação teórica de conteúdo (Fórmula 3). Os resultados foram tabulados em gráficos e tabelas para posterior interpretação (BRASIL, 2010a).

$$P_{\text{Médio}} = \frac{P_{\text{cáps.1}} + P_{\text{cáps.2}} + P_{\text{cáps.3}} + \dots + P_{\text{cáps.20}}}{20}$$

Fórmula 1: Determinação do Peso médio.

Em que:

$P_{\text{cáps.1}}, P_{\text{cáps.2}}, P_{\text{cáps.3}}, P_{\text{cáps.20}}$ = pesos de cada unidade de cápsula.

$$DPR = \frac{DP}{P_{\text{Médio}}} \times 100$$

Fórmula 2: Determinação do desvio-padrão relativo.

Em que:

DP é o desvio padrão do $P_{\text{Médio}}$.

Para realização da doseamento de nitrofurantoína, todo o conteúdo de pó proveniente de 20 cápsulas de nitrofurantoína do mesmo lote, foi homogeneizado em gral de vidro. Uma quantidade de pó referente à 120 mg de fármaco foi pesada, transferida para balão volumétrico de 500 mL e o pó homogeneizado em 25 mL de dimetilformamida (MF). Completou-se o volume para 500 mL com água. Filtrou-se em papel de filtro e 2,5 mL do filtrado foi transferido para balão volumétrico de 100 mL. Completou-se o volume com uma solução contendo acetato de sódio a 1,8 % (p/v) e ácido acético glacial a 0,14 % (v/v). A leitura de absorvância das soluções foi realizada em espectrofotômetro, na região do ultravioleta, no comprimento de onda de 367nm.

A solução padrão foi preparada na concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$, e para o branco utilizou-se água destilada.

Os perfis de dissolução foram determinados segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (2019). O meio de dissolução escolhido foi tampão fosfato pH 7,2, 900 mL. Utilizaram-se cestos a 100 rpm. Os tempos de coleta foram 30, 60, 90, 120 e 180 minutos (BRASIL, 2010a)

O cálculo da equivalência farmacêutica é feito de acordo com Resolução da Diretoria Colegiada nº 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

Os cálculos são feitos a partir do fator de semelhança entre as amostras em teste e o medicamento referência, e é avaliada com equivalente, caso o resultado estiver compreendido entre 50 e 100 (BRASIL, 2010c).

Antes de serem liberadas para o paciente, a maioria das farmácias magistrais, faz apenas o cálculo do peso médio das cápsulas produzidas, onde soma-se os valores de cada cápsula individualmente e depois divide-se pelo número total de cápsulas do lote, tendo como resultado, o valor médio do peso das cápsulas onde, segundo a Farmacopeia Brasileira 6^a Ed., declara que para cápsulas com dosagem inferior a 300 mg, como é o caso da nitrofurantoína em estudo, os limites de variação devem ser de $\pm 10\%$. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite especificado em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das percentagens indicadas. Já o desvio padrão relativo (DPR) calculado não deve ser maior que 4% (BRASIL, 2010a).

A Tabela 1 apresenta os valores do desvio padrão relativo, referentes à variação de peso das cápsulas estudadas. De acordo com os dados, todas as amostras foram aprovadas no teste variação de peso, porém as amostras das farmácias A e B apresentaram DPR superior à 4%, caracterizando assim falha no processo produtivo das mesmas. Pode-se relacionar tal variação em função à execução das BPM como homogeneidade no processo de mistura, distribuição do pó nos invólucros, dentre outras (BRASIL, 2010a).

AMOSTRAS	PESO MÉDIO (mg)	DPR (%)
Farmácia A	205,80	4,75
Farmácia B	104,98	4,83
Macrofantina® (Referência)	373,11	1,05
Medicamento Similar	272,07	2,01

Tabela 1. DPR relacionados ao peso médio das cápsulas magistrais das farmácias A, B, Macrofantina® e Medicamento Similar respectivamente.

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL, 2010a).

Os testes foram realizados segundo a Farmacopeia Brasileira 6^a Ed., utilizando 10 cápsulas de cada amostra para realização do mesmo. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 2.

	Farmácia A	Farmácia B	Macrofantina®	Medicamento similar
Média (%)	100,40	99,24	99,70	93,85
DPR	0,93	17,15	1,22	4,50
VA	2,23	40,85	2,93	15,45

Tabela 2: Uniformidade de conteúdo das cápsulas de nitrofurantóina das Farmácias A, B, Macrofantina® e Medicamento Similar

DPR: Desvio Padrão Relativo; VA: Valor de Aceitação

O perfil de dissolução pode ser definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo (BRASIL, 2010a).

No caso de medicamentos que serão submetidos ao estudo de bioequivalência, a avaliação do perfil de dissolução comparativo em relação ao medicamento de referência é indispensável para o conhecimento do comportamento das formulações. Quando os perfis de dissolução são semelhantes, de acordo com os critérios aplicáveis, há indicação de que o medicamento teste poderá ser equivalente ao medicamento de referência. Entretanto, o método de dissolução deve ser discriminativo, permitindo detectar alterações significativas nas formulações e nos processos de fabricação (BRASIL, 2010a). A Figura 1 mostra a taxa de dissolução das amostras em estudo, de acordo com o tempo.

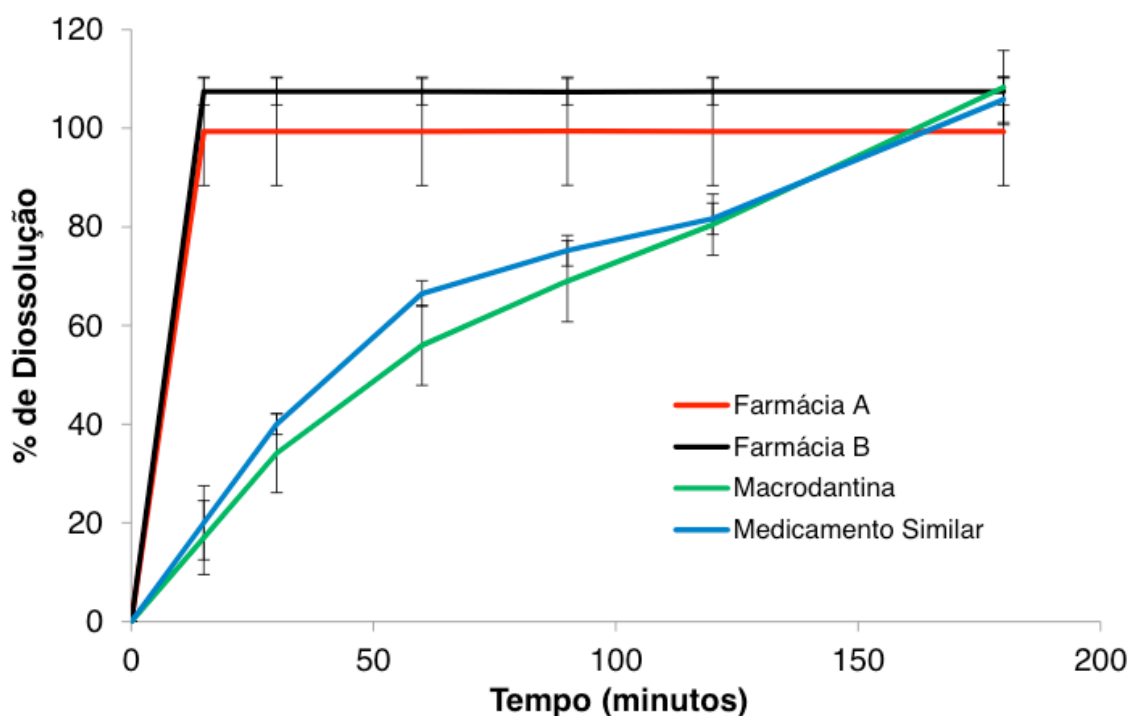


Figura 1: Comparação do Perfil de Dissolução entre cápsulas de Nitrofurantóina das Farmácias A e B, e os comprimidos do medicamento Referência (Macrofantina®) e Similar (Medicamento Similar)

De acordo com os resultados foi possível verificar que, apenas o medicamento

similar, seguiu o padrão de dissolução do medicamento referência. Já as cápsulas magistrais foram reprovadas, pois apresentaram taxa de dissolução total do fármaco em apenas 15 minutos.

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 31, de 11 de agosto de 2010 que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, é necessário o cálculo de F2, o qual significa fator de semelhança, entre um produto a ser testado, comparado ao produto referência. Para um medicamento ser considerado equivalente ao referência, o valor de F2 deve estar compreendido entre 50 e 100 (BRASIL, 2010c)

Foram calculados os valores de F2 para cada uma das amostras em comparação com o medicamento referência. Os cálculos foram feitos de acordo com a fórmula:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Fórmula 3: fator de semelhança (F2)

Em que: n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2; Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o Medicamento de Referência ou Comparador; Tt = valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo t. Os resultados dos fatores de semelhança encontram-se na Tabela 3.

	Fator de Semelhança (F2)	Há Equivalência Farmacêutica?
Farmácia A	19	Não
Farmácia B	16	Não
Similar	60	Sim

Tabela 3: Resultados do fator de semelhança (F2), das cápsulas de nitrofurantóina das Farmácias A, B, Medicamento Similar, comparados com o medicamento referência Macrofantina®.

Ao verificar os valores referentes ao fator de semelhança, é possível determinar que apenas o medicamento similar é considerado equivalente ao medicamento referência, pois, além de apresentar o perfil de dissolução semelhante à Macrofantina®, o mesmo apresentou valor de F2 maior que 50, sendo assim, o medicamento referência apresenta potencial capacidade de ser aprovada em estudos de bioequivalência.

De acordo com os resultados obtidos, apesar das cápsulas da Farmácia A terem sido aprovadas no teste de peso médio e uniformidade de conteúdo, a

mesma não pode ser considerada equivalente ao medicamento referência, uma vez que apresentou dissolução total do fármaco em apenas 15 minutos, onde é especificado que a dissolução ocorra gradativamente durante 180 minutos. Já as cápsulas da farmácia B, foi aprovada apenas no teste de peso médio, e reprovadas no teste de uniformidade de conteúdo e dissolução, sendo assim não equivalente à Macroantina[®]. Seria necessário o rastreamento do erro ocorrido durante a produção deste lote, que pode estar relacionado com o processo de mistura e pesagem do fármaco. O medicamento similar, foi considerado equivalente, pois apresentou perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência, ou seja, houve a dissolução total do fármaco em 180 minutos. Além de apresentar o valor de F2 superior a 50, como é especificado pela legislação.

REFERÊNCIAS

ALLEN, J. V. L.; POPOVICH, G. N.; ANSEL, C. H. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8^a ed. São Paulo. 2007.

ANTUNES Jr., Daniel. **Farmácia de Manipulação: Noções Básicas**. 1^a ed. São Paulo, 2002.

AULTON, E. M. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2^a ed. São Paulo. 2005.

BENETTI, V. M. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina**. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia–UFRGS, Porto Alegre, 2010.

BORBA, P.A.A.; RIEKES, M.K.; PEREIRA, R.N.; STULZER, H.K. **Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria UV**. Química Nova, vol. 36, n. 4, 582-586, 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada n° 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para uso humano em farmácias**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada n° 87, de 21 de novembro de 2008. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para uso humano em farmácias**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 2008.

BRASILa. **Farmacopeia Brasileira**. 6^a ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 1504 p., 2019.

BRASILb. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – **Resolução da Diretoria Colegiada n° 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”;** fica revogada a Resolução RE n° 475, de 19 de março de 2002.

BRASILc. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – **Resolução da Diretoria Colegiada n° 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**.

CANTO, A. P. **Validação de processos de limpeza na indústria farmacêutica**. Revista Controle da Contaminação. São Paulo, maio, p.14-20, 2002.

COUTO, A.G.; TAVARES, R.C. **Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina**.

GARCIA, Q. R. A.; PEREIRA, T. C. B.; DIAS, I. L. T. **Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê.** Revista Brasileira de Farmácia (RBF) São Paulo, 2012.

LANZANOVA, F. A. **Estudos de estabilidade e perfil de dissolução.** Santa Maria, RS. 2007. 99 f. Dissertação (Mestrado em Concentração em Controle e Avaliação de Insumos e Produtos Farmacêuticos) – Universidade Federal de Santa Maria, 2007.

MAGNELLI, R. F. **Problemas recorrentes na manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico.** Boletim Epidemiológico Paulista. Julho, 2010.

MARCATTO, A.P.; Lamim, R.; Block, L.C.; Bresolin, T.M.B. **Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 2005.

MARTINELLI, H.K.; CASTELLANI, A.M.; GONÇALVES, J.E.; GONÇALVES, R.A.C. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná.** ActaScientiarum.Health Science.Maringá, v. 27, n. 2, p. 137-143, 2005.

SANTOS, S. A. **Formas farmacêuticas sólidas: pós, grânulos e cápsulas.** Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Abril 2012.

SOBRINHA, E. L. R.; MELLO, L. F.; HIRSCHHEIMER, M.R. **PROTOCOLO SOBRE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO – (ITU).** 2010.

STORPIRTIS, S. **Fundamentos de Biodisponibilidade, Bioequivalência, Dissolução e Intercambialidade de Medicamentos Genéricos.** 1999.

The United States pharmacopeia: USP 37 and The National Formulary. NF 32. The United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 2014.

Therapeutic Systems Research Laboratories. Disponível em: <http://166.78.14.201/tsrlinc.com/services/bcs/search.cfm>. Acesso em: 13/10/2014.

UNITED STATES Pharmacopeia: USP33; National Formulary: NF28. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2010. LOFTSSON, T.; VOGENSEN, S. B.; DESBOS, C.; JANSOOK, P. **Nitrofurantoin: Solubilization and Cyclodextrin Complexation: A Technical Note.** AAPS PharmSciTech, vol. 9, n. 2, 2008

ZARBIELLI, M G; MACEDO, MENDEZ, A. L. **Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácia do município de Erechim (RS).** Infarma, v.19, nº 1/2, 2007.

SOBRE A ORGANIZADORA

AMANDA NATALINA DE FARIA - Possui Doutorado em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Farmacêutica Generalista formada pela UNIFAL-MG. Atualmente é professora dos cursos de Farmácia, Ciências Biológicas, Engenharia Civil, Engenharia Agrônoma e Engenharia de Produção do Centro Universitário de Itajubá (FEPI) e coordenadora da Pós-Graduação em Farmácia Clínica do Centro Universitário de Itajubá – FEPI. Possui experiência em desenvolvimento, caracterização e análise *in vitro* de Biomateriais; Culturas de células primárias e imortalizadas; Bioensaios celulares com ênfase em osteoblastos; Desenvolvimento e caracterização de produtos naturais à base de taninos e flavonoides; Desenvolvimento de metodologias de baixo custo em Farmácia e Engenharias. Contato: amandabioquimica@gmail.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ácidos graxos 14, 19, 96, 97, 99, 100, 101, 105, 106

Agentes organofosforados 128, 129, 135

Alcaloides 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Amazônia legal 95, 96, 98, 99, 106

Amostras ambientais 111

Automedicação 156, 157, 158, 159

C

Câncer 34, 35, 36, 37, 43, 45

Candidúria 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54

Cápsulas 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

Choque 121

Contaminantes emergentes 111

Controle de qualidade 14, 16, 23, 28, 31, 58, 59, 60, 66, 86, 87, 88, 94, 144

Cromatografia líquida 111

D

Dermatite atópica 68, 69, 70, 80, 81

Diabetes mellitus 34, 35, 45

Diclofenaco sódico 111

Droga vegetal 58, 59, 60, 61, 63, 65, 66

E

Emoliente 68, 70, 103

Ensaio físico-químico 21, 58, 59, 60

Entrega de fármacos 160, 161, 165, 167

Enxaqueca 176, 177, 178, 180, 181

Equivalência farmacêutica 85, 88, 89, 92, 93

Extração 60, 63, 66, 98, 99, 101, 107, 111, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

F

Fabaceae 1, 2, 10, 11, 12

Farmacêutico 23, 29, 70, 87, 104, 137, 155, 156, 157, 158, 159

Farmacoterapia 121, 122, 128, 135

Formulação 16, 18, 19, 20, 21, 26, 27, 29, 32, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 78, 80, 85, 92, 160, 166, 168

Fornecedores 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146

Fosfolipase 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54

Fosfolipídios 48, 102, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171

I

Indústria farmacêutica 29, 93, 96, 98, 136, 138, 140, 144, 145, 166

L

Lipossomos 160, 169

M

Manipulação magistral 85

Manteigas vegetais 96

Metodologias ativas 121, 129

Morus nigra 58, 59, 66, 67

N

Nitrofurantoína 85, 87, 88, 89, 90, 91

O

Óleo de girassol 68, 70

Óleos essenciais 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

Óleo vegetal 68, 69, 70

P

Parâmetros físico-químicos 14, 21, 23, 27, 30, 31

Parâmetros organolépticos 14, 21

Potencial biológico 1, 9

Q

Qualificação de fornecedores 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 145

R

Radiofármaco 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

Rinite 155, 156, 157, 158

S

Sabonete íntimo 14, 16

Senna 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12

Septicemia 121, 122, 128, 135

Simulação realística 121, 122, 124, 128, 129, 130, 131, 133, 135

Sistemas de qualidade 136, 138

T

Toxicologia 129

Toxina botulínica 176, 177, 178, 180, 181

V

Validação analítica 111

Vesículas 39, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170

Virulência 46, 47, 48, 53, 54

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-741-3



9 788572 477413