

Estudo da estabilidade de cápsulas de paracetamol manipuladas em farmácias de um município no interior de Minas Gerais

Study of the stability of paracetamol capsules handled in pharmacies in a municipality in the countryside of Minas Gerais

LARISSA SOARES DE OLIVEIRA
Discente do curso de Farmácia (UNIPAM)
E-mail: larissaso@unipam.edu.br

ANA PAULA NASCENTES DE DEUS FONSECA SIQUEIRA
Professora orientadora (UNIPAM)
E-mail: apfonseca@unipam.edu.br

FRANKLIN TAVARES DO NASCIMENTO NETO
Professor coorientador (UNIPAM)
E-mail: franklin.tavares05@gmail.com

Resumo: Nas últimas décadas, as farmácias magistrais tiveram um crescimento expressivo. O paracetamol possui ação antipirética e analgésica, com fraca ação anti-inflamatória. O trabalho teve como objetivo a realização do estudo da estabilidade de cápsulas de paracetamol contendo 250 mg, adquiridas em três farmácias magistrais (A, B e C). O teste peso médio das cápsulas e o dos conteúdos encontraram-se dentro dos limites de variação permitidos. A amostra A teve o tempo de desintegração de 6:54 minutos, a B de 4:35 minutos e a C de 5:01 minutos. O teor de paracetamol nas cápsulas da farmácia A foi de 100,37%, da B foi 102,9% e da C foi de 100,56%. No teste de uniformidade de doses unitárias, a farmácia A apresentou valor de 5,04, a farmácia B de 7,34 e a farmácia C de 3,24. Concluiu-se que os testes realizados para as amostras analisadas apresentaram resultados dentro da conformidade.

Palavras-chave: Paracetamol. Controle de Qualidade. Farmacopeia Brasileira.

Abstract: In recent decades, the magisterial pharmacies had a significant growth. Paracetamol has antipyretic and analgesic action, with weak anti-inflammatory action. The aim of this work was to carry out a study of the stability of paracetamol capsules containing 250 mg, purchased in three master pharmacies (A, B and C). The average weight of the capsules and the contents were within the limits of permitted variation. Sample A had the disintegration time of 6:54 minutes, B of 4:35 minutes and C of 5:01 minutes. The paracetamol content in the capsules of pharmacy A was 100.37%, in B was 102.9% and in C was 100.56%. In the unit dose uniformity test, pharmacy A presented a value of 5.04, pharmacy B of 7.34 and pharmacy C of 3.24. It was concluded that the tests performed for the analyzed samples presented results within the compliance.

Keywords: Paracetamol. Quality control. Brazilian Pharmacopoeia.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas as farmácias magistrais tiveram um crescimento expressivo ocupando atualmente números significativos no mercado farmacêutico. Se comparada com outros países, as farmácias de manipulação do Brasil possuem um diferencial, que é a oferta de vários tipos de medicamentos, até mesmo aqueles disponibilizados pelas indústrias farmacêuticas (FACHINA; ABELAU, 2012).

Nesses estabelecimentos, o medicamento é produzido de forma individualizada, preparado exclusivamente para cada paciente, tendo-se um baixo custo se comparado ao industrializado, com opção de escolha da composição, dosagem, concentração e forma farmacêutica mais adequada. As formas farmacêuticas que mais prevalecem nos pedidos para manipulação em farmácias magistrais são as de uso oral, as quais possuem algumas vantagens, como segurança, comodidade e facilidade de administração (DIAS; ZANOTTI; CREVELIN, 2012; BONFILIO *et al.*, 2013).

Dentre os fármacos manipulados, têm-se o paracetamol (acetaminofeno), um derivado do p-aminofenol, que possui ação antipirética e analgésica, com fraca ação anti-inflamatória, podendo ser encontrado de forma isolada ou em associação com outras substâncias, como cafeína. É considerado de venda livre e lidera a lista dos mais encontrados em residências domiciliares, portanto sua alta indicação e produção levam a uma maior atenção em relação ao seu controle de qualidade (SEBBEN *et al.*, 2010; LOPES; MATHEUS, 2012; BRAYNER; SILVA; ALMEIDA, 2018).

Devido ao crescimento do setor magistral nos últimos anos, foi criada uma legislação específica pelos órgãos de Vigilância Sanitária, a RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, que dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais. Segundo a resolução, é necessário que as farmácias de manipulação tenham um laboratório capacitado de controle de qualidade para realizar os ensaios necessários, a fim de garantir a qualidade do produto farmacêutico. A farmácia também fica responsável pela qualidade das preparações que manipula, conserva, dispensa e transporta (BRASIL, 2007; LOURENÇO, 2013).

O controle de qualidade é extremamente importante e tem o objetivo de verificar a qualidade da matéria-prima e de assegurar que o produto acabado a ser dispensado esteja dentro de todos os padrões exigidos. Para a realização dos testes de controle de qualidade, são utilizadas as farmacopeias, as legislações vigentes e/ou publicações científicas (LOURENÇO, 2013).

Vale ressaltar que o farmacêutico é responsável pelo acompanhamento e supervisão das aplicações de Boas Práticas e deve cumprir a legislação com o objetivo de controlar o processo desde a capacitação de fornecedores até o controle de qualidade do produto final a ser dispensado (BRASIL, 2007).

Com a alta demanda na produção de manipulados, a preocupação da população em relação aos medicamentos magistrais atender aos requisitos de qualidade também cresceu. Por isso, é necessário verificar se as farmácias magistrais estão se esforçando para garantir a qualidade dos medicamentos. É imprescindível que todas elas sigam os parâmetros descritos nos compêndios oficiais para a realização do controle de qualidade, para que o paciente tenha em mãos um produto final com segurança e qualidade, com o efeito que deseja.

Assim sendo, o presente trabalho teve como objetivo analisar a estabilidade de cápsulas de paracetamol contendo 250 mg, adquiridas em três farmácias magistrais (A, B e C) em um município localizado no interior de Minas Gerais. Para isso, foram realizados testes como o de peso médio, desintegração, doseamento e uniformidade de doses unitárias, a fim de verificar se as cápsulas estavam dentro dos parâmetros exigidos pela Farmacopeia Brasileira 6^o ed. (2019).

2 METODOLOGIA

2.1 AQUISIÇÃO E ANÁLISE DAS CÁPSULAS

O estudo foi uma pesquisa de natureza aplicada e descritiva, com método experimental realizado na área laboratorial, estudo transversal, com uma abordagem quali-quantitativa.

As cápsulas de paracetamol na concentração de 250 mg foram adquiridas em três diferentes farmácias magistrais (A, B e C) em um município do interior de Minas Gerais. A análise das cápsulas ocorreu no laboratório de Controle de Qualidade, localizado no 2^o piso do bloco D, sala 214, do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

A metodologia usada foi a descrita na Farmacopeia Brasileira, 6^a ed., 2019, e no Formulário Nacional de Farmacopeia Brasileira 2^a ed. (2012).

2.2 TESTES PARA DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE DAS CÁPSULAS DE PARACETAMOL

2.2.1 Determinação de peso médio

Para a determinação do peso médio ($P_{\text{médio}}$) utilizou-se metodologia descrita no Formulário Nacional de Farmacopeia Brasileira, 2^a ed., 2012. Foram pesadas, individualmente, 10 unidades de cápsulas manipuladas íntegras e calculado o peso médio através da Equação 1.

Equação 1: Peso médio

$$P_{\text{médio}} = \frac{P_{\text{cáps.1}} + P_{\text{cáps.2}} + P_{\text{cáps.3}} + \dots + P_{\text{cáps.10}}}{10}$$

Onde:

$P_{\text{cáps.1}}, P_{\text{cáps.2}}, P_{\text{cáps.3}}, P_{\text{cáps.10}}$ = pesos de cada unidade de cápsula manipulada.

A variação de peso é de, no máximo, 10% caso o peso médio seja menor ou igual a 300mg e de, no máximo, 7,5% caso o peso médio seja maior que 300mg.

Para calcular o Desvio Padrão Relativo (DPR), precisou-se, antes, calcular o Desvio Padrão (DP) do peso médio. O DP do peso médio foi calculado pela Equação 2.

Equação 2: Desvio padrão

$$DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{\text{cáps.i}} - P_{\text{médio}})^2}{n - 1}}$$

Onde:

$P_{\text{cáps.i}}$ = peso de cada unidade de cápsulas manipuladas;

n = número de cápsulas manipuladas empregadas na determinação do peso médio.

Posteriormente, calculou-se o DPR pela Equação 3, o qual não deve ultrapassar 4%.

Equação 3: Desvio padrão relativo

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

Onde:

DP = desvio padrão do $P_{\text{médio}}$.

O peso médio foi determinado também pela metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira, 6ª ed., 2019. Para realização do ensaio de peso médio dos conteúdos das cápsulas, foram pesadas 20 cápsulas individuais, retirou-se o conteúdo e pesou-se a cápsula vazia. Posteriormente, fez-se a diferença entre os pesos das cápsulas cheias e vazias e calculou-se a média através da Equação 4. Os mesmos cálculos para variação de peso e DPR foram realizados a partir da média encontrada, sendo que o DPR não deve ser maior que 4%.

Equação 4: Peso médio dos conteúdos

$$P_{\text{médio-conteúdo}} = \frac{P_{\text{Conteúdo 1}} + P_{\text{Conteúdo 2}} + \dots + P_{\text{Conteúdo 20}}}{20}$$

2.3.2 Teste de desintegração

Realizou-se o teste de desintegração com seis cápsulas que foram colocadas, cada uma, em cada um dos seis tubos da cesta do Desintegrador (Nova Ética, modelo 301/AC). Utilizou-se da água como meio em temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$, com tempo máximo de 45 minutos. Ao final desse tempo, observou-se se todas as cápsulas estavam completamente desintegradas.

2.3.3 Teste de doseamento

Para o teste de doseamento, foi coletado o conteúdo de 20 cápsulas e pesada uma quantidade de pó equivalente a 0,15g de paracetamol e transferida para um balão

volumétrico de 200 mL. Após isso, adicionaram-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,1M, 100 mL de água, agitando por 15 minutos e, posteriormente, completou-se o volume com água até a faixa do menisco. O conteúdo foi homogeneizado, filtrado e 10 mL do filtrado foram diluídos para 100 mL com água e transferidos 50 mL da solução resultante para um balão volumétrico de 100 mL, adicionando-se 10 mL de hidróxido de sódio 0,01 M e completando o volume com água. Uma solução padrão de paracetamol foi preparada em hidróxido de sódio 0,01 M na mesma concentração final. Para o preparo da solução padrão, foi utilizado o padrão secundário do paracetamol, em que se teve fator de correção igual a 1. Finalmente, as absorbâncias das soluções resultantes foram medidas no Espectrofotômetro (Femto, modelo 800XI) em 257 nm, utilizando o hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Posteriormente, foi calculada a quantidade de $C_8H_9NO_2$ nas cápsulas a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizaram-se os cálculos considerando $A (1\%, 1\text{ cm}) = 715$, em 257 nm, em hidróxido de sódio 0,01 M. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019b), as cápsulas devem conter no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% da quantidade declarada de paracetamol.

2.3.5 Teste de uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada pelo método de uniformidade de conteúdo e variação de peso. A aplicação de cada método foi escolhida considerando forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) ou de variação de peso (VP)

Forma Farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e Proporção do Fármaco	
			$\geq 25\text{ mg e } \geq 25\%$	$< 25\text{ mg ou } < 25\%$
Cápsulas	Duras		VP	UC

Fonte: adaptada da Farmacopeia Brasileira, 2019.

De acordo com a tabela acima, as cápsulas de paracetamol possuem doses de 250 mg. A partir do peso médio dos conteúdos e da dose do fármaco, calculou-se a proporção segundo a equação 5, em que a farmácia A apresentou proporção de 80,39%, a B de 51,98% e a C de 66,49%, ou seja, deram acima de 25%, portanto o método usado foi o de variação de peso.

Para determinar a uniformidade doses unitárias pelo método de variação de peso, separaram-se, no mínimo 30 unidades. Pesaram-se, exata e individualmente, 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Removeu-se o conteúdo e pesaram-se as cápsulas vazias. Após, calculou-se o peso do conteúdo de cada cápsula. A quantidade de fármaco por unidade foi estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas (x_i) foram calculadas segundo a equação 6 e o valor de aceitação (VA), segundo a equação 7.

Equação 5: Proporção do fármaco

$$\frac{\text{Peso médio do conteúdo} - 100\%}{\text{Dose do fármaco} - X}$$

Equação 6: Quantidades individuais estimadas

$$x_i = p_i \times \frac{A}{P}$$

Onde:

p_i = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;
A = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;
P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

Equação 7: Valor de aceitação

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

Onde:

M = Valor de Referência. Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, então $M = \bar{X}$; Se $\bar{X} < 98,5\%$, então $M = 98,5\%$; Se $\bar{X} > 101,5\%$, então $M = 101,5\%$;
 \bar{X} = Média dos conteúdos individuais (x_1, x_2, \dots, x_n) expressa como porcentagem da quantidade declarada;
k = Constante de aceitabilidade. Se $n = 10$, então $k = 2,4$ e se $n = 30$, então $k = 2,0$;
s = Desvio padrão da amostra.

O produto cumpre o teste de uniformidade de dose unitária se o valor de aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1 (limite máximo permitido para o valor de aceitação). Se o valor de aceitação for maior que L1, testar mais 20 unidades e calcular o valor de aceitação. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o valor de aceitação final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$ – a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual L 1 é 15,0 e L2 é 25,0.

2.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados do teste de peso médio das cápsulas, peso médio dos conteúdos, doseamento e uniformidade de dose unitária foram obtidos utilizando uma planilha eletrônica (Excel 2013, Microsoft) e expressos em forma de tabelas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PESO MÉDIO

O peso médio das formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) é um parâmetro importante para o controle de qualidade de farmácias magistrais, o qual é fundamental para avaliar a eficácia e a confiabilidade do processo de encapsulamento, além disso o teste permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, possibilitando informar a homogeneidade por unidade do lote, uma vez que cada unidade deve conter uma quantidade específica de princípio ativo dentro da formulação. Também indica a ineficiência técnica de manipulação empregada, sendo um critério de reprovação do produto. (AGILO, 2016; CRUZ, 2017; ALMEIDA; NASCIMENTO FILHO, 2010).

Vale ressaltar que a determinação de peso médio não garante que o princípio ativo esteja homogeneizado no excipiente e corretamente distribuído entre as cápsulas, e, quando estão em desacordo com as especificações, as dosagens podem variar para mais ou para menos, não garantindo a qualidade da ação do fármaco (CARVALHO *et al.*, 2014; COSTA; GOMES, 2017).

O peso médio de 10 cápsulas de cada farmácia (A, B e C), desvio padrão e desvio padrão relativo podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2: Peso médio, desvio padrão e desvio padrão relativo das cápsulas de paracetamol 250 mg

Amostra	Peso Médio (g)	Desvio Padrão	Desvio Padrão Relativo (%)
A	0,4109	0,00913	2,22
B	0,5960	0,01549	2,60
C	0,4920	0,01023	2,08

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Segundo o Formulário Nacional de Farmacopeia Brasileira, 2ª ed., 2012, a variação de peso permitida é de $\pm 10\%$ para cápsulas duras com peso médio até 300 mg e $\pm 7,5\%$ para cápsulas duras com peso médio acima de 300 mg. Como, para as três farmácias (A, B e C), o peso médio foi maior que 300 mg, a variação de peso foi de $\pm 7,5\%$. O limite mínimo e máximo de variação de peso pode ser encontrado na Tabela 3.

Tabela 3: Limite de variação de peso (VP) das cápsulas de paracetamol 250 mg

Limite VP	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
Limite Mínimo	0,3801	0,5513	0,4551
Limite Máximo	0,4417	0,6407	0,5289

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

A determinação do peso médio também foi realizada através do peso médio dos conteúdos de 20 cápsulas. Os resultados da média das amostras A, B e C podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: Peso médio dos conteúdos, desvio padrão e desvio padrão relativo das cápsulas de paracetamol 250 mg

Amostra	Peso Médio (g)	Desvio Padrão	Desvio Padrão Relativo (%)
A	0,3059	0,0090	2,90
B	0,4819	0,0145	3,00
C	0,3690	0,0103	2,80

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Os parâmetros usados para a variação de peso dos conteúdos são os mesmos que os usados para o peso das cápsulas, que, segundo a Farmacopeia Brasileira (2019a), é de $\pm 10\%$ para aqueles com peso médio de até 300 mg e $\pm 7,5\%$ para peso médio acima de 300 mg, com tolerância de até duas unidades fora dessa faixa e não deve conter nenhuma cápsula com peso acima ou abaixo do limite de variação. Como os pesos dos conteúdos foram acima de 300 mg, a variação de peso foi de $\pm 7,5\%$.

O limite mínimo e máximo de variação de peso do conteúdo das cápsulas pode ser encontrado na Tabela 5.

Tabela 5: Limite de variação de peso (VP) dos conteúdos das cápsulas de paracetamol 250 mg

Limite VP	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
Limite Mínimo	0,2829	0,4458	0,3413
Limite Máximo	0,3288	0,5180	0,3967

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Nenhuma cápsula apresentou peso de conteúdo fora do limite permitido.

O paracetamol é um fármaco que possui propriedades de fluxo pobre o que é uma questão relevante, porque influencia notavelmente na parte de enchimento do encapsulamento. Nessa etapa, é fundamental que o pó a ser distribuído apresente boa fluidez, por isso são adicionados lubrificantes, como talco, estearato de magnésio ou dióxido de silício coloidal. A etapa do enchimento é a etapa mais importante, já que possui relação direta com o peso médio das cápsulas e a amplitude da sua variação (SILVA; SILVA, 2014).

Como visto, foram calculados o desvio padrão e o desvio padrão relativo tanto para o peso médio das cápsulas quanto para o peso médio do conteúdo. Segundo Souza Junior *et al.* (2018), para que se possa efetuar uma análise que seja mais assertiva, é necessário que sejam avaliados outros itens além do peso médio, como o desvio padrão e o desvio padrão relativo. O desvio padrão retrata a variabilidade e os desvios associados à media (SILVA, 2014; ALVES *et al.*, 2018). O Formulário Nacional (2012) aponta que, quanto menor o valor do desvio padrão, mais preciso é o desvio padrão relativo, ou seja, mais homogêneas são as amostras. O não cumprimento desses parâmetros gera um desvio da qualidade do produto manipulado; quando essas especificações não são atendidas, o ideal é que o produto não seja liberado para o paciente ingerir (SILVA; SILVA, 2014).

Em relação ao DPR, as amostras A, B e C apresentaram desvio dentro do recomendado, tanto para o teste peso médio das cápsulas quanto para o teste de peso médio dos conteúdos das cápsulas, pois, de acordo com o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012), não pode ser maior que 4%. Com isso, nota-se que as amostras analisadas apresentam DPR abaixo de 4%, indicando a correta homogeneização da formulação.

Devido às cápsulas terem sido adquiridas em estabelecimentos comerciais, não foram fornecidos dados como o peso teórico dos excipientes e o peso teórico do fármaco, com isso não foi possível calcular o peso teórico das cápsulas e a variação teórica do conteúdo.

3.2 DESINTEGRAÇÃO

A desintegração é o estado no qual nenhum resíduo da unidade, a não serem fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permaneça na tela metálica do aparelho desintegrador (SILVA *et al.*, 2018).

É um teste que está relacionado com a liberação do conteúdo da forma farmacêutica no organismo, portanto ele tem o objetivo de determinar o tempo necessário para a cápsula se dissolver após ser administrada por via oral (ARAUJO; CARNEIRO, 2018).

O teste de desintegração foi realizado em triplicata, e a média dos resultados das amostras A, B e C pode ser observada na Tabela 6.

Tabela 6: Desintegração de cápsulas magistrais de paracetamol 250mg

<u>Amostra</u>	<u>Média do Tempo de Desintegração (min)</u>
Farmácia A	6:54
Farmácia B	4:35
Farmácia C	5:01

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

A Farmacopeia Brasileira (2019b) preconiza que o tempo máximo para a desintegração de cápsulas é de 45 minutos. A desintegração afeta diretamente a absorção, biodisponibilidade e ação terapêutica do medicamento (MATSUTANI; MITRAUD, 2017), portanto uma desintegração acima do limite de tempo especificado está associada com baixa absorção e biodisponibilidade, comprometendo a ação terapêutica do fármaco (FREITAS *et al.*, 2018).

Diante disso, pode-se observar que todas as amostras foram aprovadas, obedecendo-se ao tempo máximo de desintegração das cápsulas. A amostra A teve o tempo médio de desintegração de 6:54 minutos, a B, de 4:35 minutos e a C, de 5:01 minutos.

O tempo de desintegração apresentou valores próximos entre as farmácias, portanto essas variações entre as cápsulas podem estar relacionadas com a utilização de excipientes diferentes na composição da formulação e com as diferentes condições de armazenamento dos invólucros de gelatina em cada estabelecimento de manipulação, pois, durante o tempo de armazenamento, podem absorver umidade e

consequentemente o aumento do seu tamanho, assim como também podem perder água em situações de baixa umidade, levando ao ressecamento do invólucro, podendo influenciar no processo de enchimento das cápsulas e no desempenho no momento da desintegração (SANTOS, 2014; SILVA; TORRES, 2020; PEREIRA, 2019).

3.3 DOSEAMENTO

O doseamento dos fármacos é extremamente importante, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada (DEFÁVERI *et al.*, 2012).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019b), as cápsulas de paracetamol devem conter no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% da quantidade declarada. O teste de doseamento foi realizado em triplicata e os resultados são encontrados na Tabela 7.

Tabela 7: Doseamento das cápsulas de paracetamol

Amostra	Teor (%)	Desvio Padrão	DPR (%)
Farmácia A	100,37	0,0017	0,3
Farmácia B	102,90	0,0017	0,3
Farmácia C	100,56	0,0010	0,2

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

A concentração diminuída do fármaco em um medicamento pode resultar no baixo comprometimento da terapêutica (SANTOS, 2014), enquanto a alta concentração do fármaco pode levar o paciente a desenvolver quadros de intoxicação, principalmente no caso de fármacos que são usados de forma contínua. Esse desvio de dosagem prejudicará a qualidade, segurança e eficácia do produto farmacêutico magistral (ARAUJO; CARNEIRO, 2018; OLIVEIRA; PONTES; CERQUEIRA, 2018).

Assim sendo, na determinação quantitativa, pode-se verificar que o teor de paracetamol nas cápsulas da farmácia A foi de 100,37%, da B foi 102,9% e da C foi de 100,56%, estando dentro do valor especificado pela Farmacopeia Brasileira (2019b), estando, então, aprovadas.

3.4 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Para que se assegure a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter uma quantidade de ativo próxima da quantidade declarada do produto. O teste de uniformidade de doses unitárias avalia a quantidade de ativo em unidades individuais do lote e verifica se a quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL, 2019a). O teste de uniformidade de dose unitária normalmente não é realizado em farmácias magistrais, sendo muitas vezes terceirizados para alguns lotes (MANGANELLI; ELY; CONTRI, 2016).

As cápsulas de paracetamol analisadas foram com doses de 250 mg, e a proporção da farmácia A foi de 80,39%, da farmácia B foi de 51,98% e da farmácia C foi de 66,49%. Com isso, teve-se uma dose acima de 25mg e uma proporção de fármaco

acima de 25%, ou seja, de acordo com essas especificações, o método usado foi o de variação de peso.

O resultado do valor de aceitação calculado para as 10 primeiras cápsulas pode ser observado na Tabela 8.

Tabela 8: Valor de aceitação de 10 cápsulas de paracetamol

Amostra	Valor de Aceitação
Farmácia A	5,04
Farmácia B	7,34
Farmácia C	3,24

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019a), o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o valor de aceitação calculado para as 10 primeiras cápsulas testadas não é maior que L1. L1 significa limite máximo permitido no valor de aceitação, que corresponde a 15,0. Caso o valor de aceitação for maior que L1, deve-se testar mais 20 cápsulas e calcular o valor de aceitação para as 30 cápsulas.

Pode-se observar que as 10 primeiras cápsulas de paracetamol testadas não foram maiores que L1, que é igual a 15,0, estando aprovadas no teste de uniformidade de doses unitárias, em que a farmácia A apresentou valor de aceitação de 5,04, a farmácia B, de 7,34 e a farmácia C, de 3,24, estando dentro dos padrões exigidos.

4 CONCLUSÃO

O processo de enchimento de cápsulas em farmácias magistrais, na maioria das vezes, é realizado pelo método de nivelamento em encapsuladores manuais. Com isso, é muito importante seguir as Boas Práticas de Manipulação, escolher os adjuvantes de maneira correta e ter protocolos padronizados para manipulação, a fim de garantir a qualidade e a eficácia dos medicamentos.

Os dois testes realizados para avaliar a determinação do peso médio, foram aprovados para todas as farmácias analisadas. A conclusão do ensaio de peso médio (peso teórico das cápsulas e variação de conteúdo) não foi possível devido à falta de dados, porém os parâmetros que foram analisados, como o desvio padrão relativo e os limites de variação, foram satisfatórios. Os testes de desintegração, doseamento e uniformidade de doses unitárias foram aprovados para todas as farmácias analisadas, pois estavam dentro dos padrões exigidos pela Farmacopeia Brasileira 6^o ed. (2019).

Concluiu-se que a estabilidade das cápsulas magistrais de paracetamol contendo 250 mg em todos os testes realizados para as amostras analisadas apresentou resultados dentro da conformidade.

REFERÊNCIAS

AGILO, T. C. **Determinação de peso médio, desintegração e teor de cápsulas de hidroclorotiazida manipuladas em farmácias magistrais de Juiz de Fora/MG.** 2016. 47

f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.

ALMEIDA, M. L. C.; NASCIMENTO FILHO, A. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 3, p. 119-25, 2010.

ALVES, A. O. Z. *et al.* Controle de qualidade do omeprazol em farmácias magistrais. **FACIDER Revista Científica**, Mato Grosso, n. 11, 2018.

ARAUJO, K. A.; CARNEIRO, W. J. Avaliação da qualidade físico-química de nifedipino cápsulas manipuladas em farmácias. **Revista Panorâmica On-Line**, Barra das Garças, v. 1, p. 29-46, 2018.

BONFILIO, R. *et al.* Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Alfenas, v. 34, n. 4, p. 527-535, 2013.

BRASIL. Resolução n. 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, out. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. vol. 1, p. 66-85. Brasília: ANVISA, 2019a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. vol. 2, p. 1228-1233. Brasília: ANVISA, 2019b.

BRAYNER, N, F.; SILVA, A. A.; ALMEIDA, F. R. o risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia. **Revista Científica da FASETE**, Recife, 2018.

CARVALHO, G. K. *et al.* Determinação do teor de fluconazol em cápsulas industriais e magistrais. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**, Montes Belos, v. 7, n. 2, p. 47-56, 2014.

COSTA, V. A. M.; GOMES, W. P. Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Revista Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, v. 14, n. 1, 2017.

CRUZ, E. S. **Controle de qualidade de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida manipulados no município de Lagarto-SE**. 2017. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2017.

- DEFÁVERI, M. A. *et al.* Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Revista Eletrônica Disciplinarum Scientia**, Rio Grande do Sul, v. 13, n. 1, p. 71-83, mar. 2012.
- DIAS, I. L. T.; ZANOTTI, A. C.; CREVELIN, C. A. Desenvolvimento tecnológico de cápsulas contendo paracetamol granulado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Campinas, v. 9, n. 4, p. 1-19, dez. 2012.
- FACHINA, F.; ABELAN, U. S. Uso e aceitação de medicamentos magistrais em pacientes atendidos nas clínicas integradas: UNIRP de São José do Rio Preto, SP. **Revista Brasileira de Farmácia**, São José do Rio Preto, v. 93, n. 2, p. 167-172, maio 2012.
- FORMULÁRIO Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2. ed. rev. 02, p. 26-28, 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dccb0741
- FREITAS, R. F. *et al.* Qualidade físico-química de cápsulas de fluoxetina manipuladas em farmácias de Montes Claros/MG. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Montes Claros, v. 15, n. 2, ago./dez. 2018.
- LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (acetaminofem). **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 3, p. 411-414, ago. 2012.
- LOURENÇO, K. **Controle de qualidade em farmácias de manipulação: uma breve revisão**. 2013. 33 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2013.
- MANGANELLI, D. K.; ELY, L. S.; CONTRI, R. V. Determinação de teor e uniformidade de doses de cápsulas de besilato de anlodipino manipuladas em farmácias de Venâncio Aires – RS. **Revista Destaques Acadêmicos**, Lajeado, v. 8, n. 3, p. 177-188, 2016.
- MATSUTANI, G. C.; MITRAUD, C. S. Avaliação da qualidade e teste de dissolução de comprimidos de diclofenaco de sódio. **Revista Científica UMC**, Mogi das Cruzes, v. 2, n. 2, ago. 2017.
- OLIVEIRA, K.; PONTES, F. L. D.; CERQUEIRA, L. B. Avaliação da qualidade de comprimidos e cápsulas de atenolol. **Caderno da Escola de Saúde**, Curitiba, v. 18, n. 2, p. 43-54, 2018.
- PEREIRA, A. C. M. **Análise de cápsulas de losartana preparadas em farmácias de manipulação**. 2019. 25f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário Braz Cubas. Mogi das Cruzes, 2019.

SANTOS, B. W. L. **Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais**. 2014. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, 2014.

SEBBEN, V. C. *et al.* **Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol**. Rio Grande do Sul, v. 46, n. 2, p. 143-148, abr. 2010.

SILVA, F. E. P. **Avaliação de parâmetros físico-químicos de qualidade de medicamentos fitoterápicos à base de *Passiflora spp.*** 2019. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité, 2018.

SOUZA JUNIOR, E. F. *et al.* Avaliação da qualidade de cápsulas de chá verde (*Camellia sinensis*) comercializadas em três farmácias magistrais de Sinop Mato Grosso. **FACIDER Revista Científica**, Mato Grosso, n. 11, 2018.

SILVA, M. M. L. *et al.* **Avaliação da Qualidade de Cápsulas de losartana potássica manipuladas no município de Lagarto-SE**. Lagarto, v. 14, n. 07, p. 1-8, jul. 2018.

SILVA, R. L.; SILVA, L. O. Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogi Guaçu, SP. **Revista Foco**, Mogi Guaçu, n. 7, p. 41-60, jul./dez. 2014.

SILVA, Y. K. S.; TORRES, V. M. Análise da qualidade de cápsulas de omeprazol comercializada em drogaria. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 10, n. 1, p. 110-114, jan./mar., 2020.