

Desenvolvimento e controle de qualidade de uma formulação de cápsulas magistrais de fluconazol

Development and quality control of a compounded fluconazole capsule formulation

MARIA FERNANDA VINHAL SANTANA
Discente de Farmácia (UNIPAM)
mariafvs@unipam.edu.br

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

Resumo: Este estudo teve como objetivo desenvolver uma formulação de cápsulas de fluconazol adequada para pacientes com intolerância à lactose, considerando que apenas uma das especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado é isenta desse componente. Foram realizados testes de controle de qualidade da matéria-prima, incluindo análise macroscópica, densidade relativa, solubilidade, teste de dessecação, incineração e doseamento. Três formulações distintas de cápsulas de fluconazol, contendo diferentes excipientes, foram propostas com base nas composições do medicamento de referência (Zoltec®), genéricos e similares. As cápsulas elaboradas foram submetidas aos ensaios de determinação de peso, uniformidade de doses unitárias e tempo de desintegração, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira. Todas as amostras foram aprovadas em todos os testes. A formulação F3, por ser isenta de lactose, foi considerada a mais adequada para pacientes com intolerância a esse açúcar. Recomenda-se a continuidade de estudos para o desenvolvimento de formulações voltadas a esse público específico.

Palavras-chave: antifúngico; fluconazol; intolerância à lactose.

Abstract: This study aimed to develop a fluconazole capsule formulation suitable for patients with lactose intolerance, considering that only one pharmaceutical specialty available on the market is free of this component. Quality control tests of the raw material were conducted, including macroscopic analysis, relative density, solubility, drying test, incineration, and dosage. Three different fluconazole capsule formulations containing various excipients were proposed based on the compositions of the reference drug (Zoltec®), generics, and similar products. The prepared capsules were subjected to tests for weight determination, uniformity of unit doses, and disintegration time, as described in the Brazilian Pharmacopoeia. All samples passed all tests. Formulation F3, being lactose-free, was considered the most suitable for patients with lactose intolerance. Further studies are recommended to develop formulations targeted at this specific population.

Keywords: antifungal; fluconazole; lactose intolerance.

1 INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da civilização, os seres humanos buscavam meios de aliviar o sofrimento causado por doenças e lesões, e isso levou ao desenvolvimento de técnicas e conhecimentos relacionados à preparação e administração de substâncias medicinais. Ao longo dos séculos, a farmácia evoluiu de uma prática artesanal e empírica para uma ciência altamente especializada, desempenhando um papel crucial na promoção da saúde e no tratamento de enfermidades. Esta narrativa abrange uma trajetória rica em inovação, descobertas e desafios, revelando como a farmácia se tornou um pilar essencial da assistência médica moderna (Corral; Souza; Negrão, 2009).

A capacidade de criar medicamentos sob medida permitiu a adaptação das terapias às condições individuais de cada paciente, gerando um marco significativo na história da assistência médica. Hoje, a farmácia de manipulação continua a ser uma parte vital do setor farmacêutico, fornecendo medicamentos personalizados e soluções terapêuticas exclusivas, desempenhando um papel fundamental na manutenção da saúde e do bem-estar da sociedade (Lang, 2018).

Nesse contexto destacam-se os pacientes intolerantes à lactose. De acordo com o Ministério da Saúde (Brasil, 2018), cerca de 80% de pessoas negras e 20% de pessoas brancas têm chance de ter ou desenvolver a intolerância à lactose na fase adulta, cujos principais sintomas são diarreia, náusea e vômitos. Sendo assim, criar medicamentos específicos para esse conjunto de pessoas é essencial.

São diversas as formas farmacêuticas disponíveis para produção de medicamentos, dentre elas, as cápsulas desempenham um papel de destaque. Essas cascas flexíveis e encapsuladas não apenas proporcionam uma maneira conveniente de ingerir substâncias ativas, mas também desempenham um papel fundamental na precisão das dosagens e na proteção de ingredientes sensíveis. A importância das cápsulas é evidenciada pela sua ampla utilização na formulação de uma variedade de tratamentos, desde medicamentos de prescrição até suplementos vitamínicos (Bermar, 2014).

Além disso, elas oferecem vantagens significativas, como a minimização de sabores desagradáveis e a proteção contra a deterioração de substâncias devido à exposição à luz e ao ar. No cenário da saúde moderna, as cápsulas desempenham um papel crucial na facilitação do tratamento e na manutenção da saúde, tornando-se uma opção indispensável tanto para profissionais de saúde quanto para consumidores (Thompson; Davidow, 2013).

O fluconazol é empregado no tratamento de infecções fúngicas, principalmente aquelas causadas pelo gênero *Candida* e *Cryptococcus*. Sua eficácia reside na capacidade de inibir a síntese do ergosterol, um componente vital das membranas celulares dos fungos, levando ao enfraquecimento da estrutura celular e morte do organismo invasor. O fluconazol é conhecido por sua biodisponibilidade oral e sua capacidade de penetrar em tecidos como o sistema nervoso central. Com uma compreensão aprofundada de sua farmacologia, é possível otimizar seu uso clínico no combate a uma ampla gama de infecções fúngicas, tornando-o uma ferramenta essencial na prática médica (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

O controle de qualidade e doseamento de cápsulas de fluconazol garantem a eficácia terapêutica e a segurança dos pacientes que dependem desse medicamento. Variações na concentração da substância ativa podem afetar diretamente sua eficácia. Além disso, a administração inadequada de doses desse antifúngico pode levar a sub ou superdosagem, resultando em efeitos colaterais indesejados ou na falha do tratamento. Portanto, a verificação rigorosa do teor de fluconazol em cápsulas é essencial para garantir que os pacientes recebam a dose correta e que a terapia seja eficaz na eliminação da infecção fúngica. Isso ressalta a grande importância do controle de qualidade ao longo do processo de fabricação e distribuição de cápsulas de fluconazol (Mota; Soares, 2016).

Para realizar testes de controle de qualidade da matéria prima também é crucial na identificação e eliminação de possíveis impurezas ou contaminantes presentes nas cápsulas de fluconazol. Através das análises, é possível garantir que o produto final seja seguro para o consumo humano, minimizando riscos à saúde do paciente. Em suma, o controle de qualidade e doseamento do fluconazol em cápsulas não apenas atende às regulamentações e padrões da autoridade sanitária, mas também é uma salvaguarda vital para a saúde pública, garantindo a eficácia e a segurança dos tratamentos à base de fluconazol.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação de cápsulas magistrais de fluconazol para indivíduos com intolerância ou alergia à lactose e realizar os ensaios de controle de qualidade.

2 METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo caracterizou-se como uma pesquisa de abordagem qualitativa, de natureza experimental. As análises foram realizadas no Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), situado na Rua Major Gote, n° 808 Caiçaras – Patos de Minas – MG. As atividades experimentais ocorreram no Laboratório de Controle de Qualidade e Química Farmacêutica (do bloco D, 2° piso, sala 214) e no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (bloco D, 2° piso, sala 216) do campus.

2.2 CONTROLE DE QUALIDADE DA MATÉRIA PRIMA FLUCONAZOL

Para as análises físico-químicas da matéria-prima foram realizados os testes descritos na Monografia do Fluconazol descrita na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, sendo eles: características organolépticas, solubilidade, faixa de fusão, densidade, perda por dessecação, doseamento e perda por incineração (ANVISA, 2019a; ANVISA, 2019b).

A análise das características organolépticas foi conduzida por meio da avaliação da matéria-prima em sua totalidade, verificando-se se o pó apresentava as propriedades exigidas pela monografia oficial. Também foi realizada a inspeção visual para identificar a possível presença de corpos estranhos no conteúdo.

Para a realização do teste de solubilidade, frações da matéria-prima foram devidamente pesadas e os respectivos solventes foram pipetados. Em seguida, os tubos de ensaio foram colocados em um agitador até completa solubilização do conteúdo. As

quantidades utilizadas variaram conforme o grau de solubilidade da substância, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019a): para substâncias pouco solúveis, foram utilizados 0,01 g de amostra e 10 mL de solvente; para substâncias facilmente solúveis, 0,1 g de amostra e 10 mL de solvente; quando a substância é considerada solúvel, foram utilizados 0,01 g de fluconazol e 0,3 mL de solvente; e, para substâncias moderadamente solúveis, 0,01 g do princípio ativo e 1 mL de solvente (ANVISA, 2019a).

Foi colocada uma quantidade suficiente de fluconazol em capilares de vidro, os quais foram inseridos no equipamento de ponto de fusão. A leitura da temperatura foi realizada no momento em que a matéria-prima se apresentou completamente líquida (ANVISA, 2019a).

Os testes de densidade foram realizados em triplicata, utilizando um densímetro com volume de 1 mL. Para a execução do ensaio, a balança foi tarada e o densímetro vazio foi pesado, registrando-se seu valor. Em seguida, o densímetro foi preenchido com a matéria-prima, sendo novamente pesado, e esse novo valor também foi anotado. A densidade (g/mL) foi determinada pela diferença entre o peso do densímetro cheio e o peso do densímetro vazio. Este ensaio possui caráter informativo e auxilia na definição do tamanho da cápsula a ser manipulada (ANVISA, 2019a).

A perda por dessecação foi determinada utilizando-se 1 g da amostra, em triplicata, no dessecador aquecido a 105 °C, pelo tempo necessário de acordo com o funcionamento do equipamento (ANVISA, 2019b).

Para a realização do teste de doseamento, 1 g de fluconazol foi previamente dessecado, sendo esse material utilizado para iniciar o ensaio. Em seguida, foram pesadas alíquotas de 0,1 g da amostra, em triplicata, e cada porção foi solubilizada em 50 mL de ácido acético glacial, dando início à titulação. A titulação foi conduzida com ácido perclórico 0,1 M SV, e o ponto final foi determinado potenciométricamente. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV corresponde a 15,314 mg de fluconazol (ANVISA, 2019b).

Para a realização do teste de resíduo por incineração, foi pesada uma amostra de 1 grama de fluconazol em um cadinho de porcelana previamente calcinado por 30 minutos, resfriado em dessecador e posteriormente pesado. A amostra foi umedecida com 1 mL de ácido sulfúrico e aquecida até ocorrer a carbonização. Após o resfriamento, o resíduo foi novamente umedecido com 1 mL de ácido sulfúrico e aquecido até cessar a liberação de fumos brancos. Em seguida, o material foi incinerado a uma temperatura de (600 ± 50) °C por um período de 3 horas. Após o processo, o cadinho foi novamente resfriado em dessecador e pesado. Para encontrar a porcentagem do resíduo em relação ao fluconazol, é calculado a diferença entre P2 e P1, dividido por P3, ao final, multiplicado o resultado por 100, onde P1= peso do cadinho depois da calcinação e resfriamento (em gramas), P2= peso do cadinho com a amostra depois da calcinação e resfriamento (em gramas), P3= peso inicial da amostra (em gramas) e 100= fator de porcentagem (ANVISA, 2019a).

2.3 DESENVOLVIMENTO DA FORMULAÇÃO

Foram desenvolvidas três formulações de cápsulas contendo fluconazol. A escolha e associação dos adjuvantes farmacotécnicos foram fundamentadas na Classificação Biofarmacêutica da substância ativa, bem como na composição do produto de referência, de medicamentos similares e genéricos, visando garantir um processo de enchimento eficiente e adequado escoamento do pó, o qual foi avaliado por meio da determinação do ângulo de repouso.

Para a determinação do ângulo de repouso, seguiu-se a metodologia descrita por Allen JR, Popovich e Ansel (2013). Foram pesadas 10 gramas da mistura de pós, em triplicata, que foram vertidas em um funil com altura fixa. Após a formação do cone de pó, foi medida a altura e o raio da base do cone. A tangente do ângulo de repouso foi obtida pela razão entre a altura e o raio do cone, sendo então calculado o valor do ângulo a partir dessa tangente

Para determinar o número da cápsula a ser utilizada, pesou-se a quantidade de fluconazol necessária para a produção de 30 cápsulas contendo 150 mg cada (1,500 g no total). Em seguida, o pó foi transferido para uma proveta de 10 mL, e o volume total obtido foi dividido por 30, a fim de verificar qual seria o menor número de cápsula capaz de comportar o volume individual calculado.

Foram preparados 10 gramas dos excipientes correspondentes às formulações F1, F2 e F3, e suas densidades foram determinadas em triplicata. A quantidade de excipiente necessária para a produção de 30 cápsulas de cada formulação foi calculada por meio do método baseado na densidade: subtraiu-se do volume total da cápsula o volume ocupado pelo fluconazol, obtendo-se, assim, o volume destinado ao excipiente.

Foram manipuladas 30 cápsulas de fluconazol de 150 mg de cada formulação, em triplicata, utilizando-se um encapsulador manual. As cápsulas obtidas foram submetidas aos ensaios de Controle de Qualidade, conforme metodologias descritas no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira e na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, volume 2 (ANVISA, 2019b).

2.4 CONTROLE DE QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE FLUCONAZOL

Foram realizados os testes de Determinação de Peso, Desintegração e Uniformidade de Doses Unitárias, conforme estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, volume 2.

O teste de determinação de peso consistiu na pesagem individual de 20 cápsulas, seguida da remoção do conteúdo de cada unidade e da nova pesagem da cápsula vazia. O peso do conteúdo foi obtido pela diferença entre o peso da cápsula cheia e o peso da cápsula vazia. A partir desses valores, foi calculado o peso médio da amostra.

Para o ensaio de desintegração, uma cápsula foi colocada em cada um dos seis tubos do cesto do aparelho específico, adicionando-se um disco em cada tubo. Utilizou-se como líquido de imersão água purificada, mantida a $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$. O aparelho foi acionado e, ao final do tempo especificado, interrompeu-se o movimento da cesta para observação do conteúdo de cada tubo (ANVISA, 2019a). Caso alguma cápsula não se

desintegrasse devido à aderência ao disco, o teste foi repetido com outras seis cápsulas, sem a utilização dos discos. O ensaio foi conduzido em triplicata.

O peso médio obtido no teste de determinação de peso foi superior a 40 mg, o que torna obrigatória a realização do teste de uniformidade de doses unitárias, conforme preconiza a Farmacopeia Brasileira. Para a realização desse teste, utilizou-se o conteúdo das 20 cápsulas previamente analisadas no teste de determinação de peso, o qual foi homogeneizado. Em seguida, foi pesada uma quantidade de pó equivalente a 0,1 g de fluconazol. Essa amostra foi submetida a diluição com solução de ácido clorídrico 0,1 M até atingir uma concentração final de 0,02% (p/v). Paralelamente, preparou-se uma solução padrão de fluconazol secundário de referência (SQR) com a mesma concentração. Utilizou-se o ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do branco (zero) do espectrofotômetro, e a absorbância foi medida a 261 nm (ANVISA, 2019b). O teste foi realizado em triplicata para cada amostra, e o teor de fluconazol presente em cada cápsula foi calculado com base nas absorbâncias obtidas.

Dando continuidade ao teste de uniformidade de doses unitárias, foi também realizado o teste de variação de peso, considerando que a formulação contém uma quantidade de princípio ativo superior a 25 mg e que representa mais de 25% do peso médio da cápsula. Para esse procedimento, foram pesadas com exatidão, individualmente, 10 cápsulas. Em seguida, o conteúdo de cada cápsula foi removido, e as cápsulas vazias foram novamente pesadas. A diferença entre o peso da cápsula cheia e o da cápsula vazia permitiu determinar o peso do conteúdo de cada unidade. Com base nos dados obtidos no ensaio de doseamento, foi possível calcular a quantidade de princípio ativo em cada cápsula, expressa em porcentagem da quantidade declarada.

Além disso, foi calculado o Valor de Aceitação (VA), conforme preconizado pela *Farmacopeia Brasileira*, utilizando as seguintes expressões (representadas na Figura 1): \bar{X} : média dos conteúdos individuais, expressa em porcentagem da dose declarada; n : número de unidades testadas ($n = 10$); k : constante de aceitabilidade ($k = 2,4$ para 10 unidades); s : desvio padrão da amostra; M : valor do critério de aceitação. Esses parâmetros permitiram verificar a conformidade da formulação quanto à uniformidade de doses unitárias.

Figura 1: Termos e expressões para o cálculo do Valor de aceitação (VA).

Desvio padrão da amostra	$s = \left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, então	$M = \bar{X}$ (VA = ks)
Se $\bar{X} < 98,5\%$, então	$M = 98,5\%$ (VA = 98,5 - \bar{X} + ks)
Se $\bar{X} > 101,5\%$, então	$M = 101,5\%$ (VA = \bar{X} - 101,5 + ks)

Fonte: Farmacopeia Brasileira 6^a Edição, Vol. 1, 2019.

Conforme representado na Figura acima, inicialmente foi calculado o desvio padrão dos teores de fluconazol, expressos em porcentagem, obtidos para cada cápsula, com base no peso do conteúdo. Em seguida, as amostras foram analisadas para verificar em qual critério de aceitação se enquadravam, conforme os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

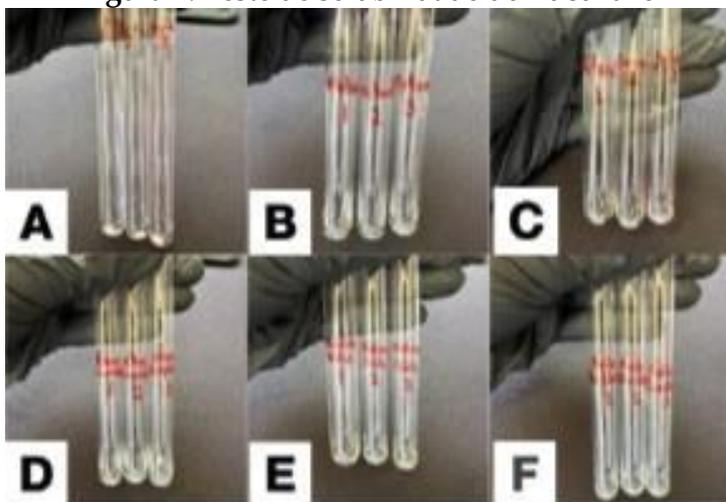
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CONTROLE DE QUALIDADE DO PRINCÍPIO ATIVO

Foram iniciados os testes propostos pela Resolução RDC nº 67/2007 e pela Farmacopeia Brasileira com o princípio ativo. O teste macroscópico da matéria-prima indicou que esta apresentava-se como um pó fino e de coloração branca, compatível com as características físicas estabelecidas pela norma vigente.

Nos ensaios realizados em tubos de ensaio, todas as especificações foram atendidas, conforme ilustrado na Figura 2. O fluconazol demonstrou ser: pouco solúvel em água (A), facilmente solúvel em metanol (B), solúvel em etanol (C), moderadamente solúvel em álcool isopropílico (D), solúvel em hidróxido de sódio 1 M (E) e em ácido clorídrico 1 M (F). O teste de solubilidade foi realizado em triplicata, conforme as normas estabelecidas pela ANVISA (2019b).

Figura 2: Teste de solubilidade do fluconazol



Fonte: arquivo dos autores, 2024.

O teste de ponto de fusão da matéria-prima, conforme os parâmetros estabelecidos pela ANVISA (2019b), determina uma faixa de fusão entre 138 °C e 140 °C. Ao realizar o ensaio em triplicata, foram obtidas as seguintes temperaturas: 138,2 °C, 139,6 °C e 138,8 °C, com média de 138,86 °C, o que confirma a conformidade da amostra em relação ao critério estabelecido.

O teste de densidade, de caráter informativo, resultou nos valores de 0,5211 g/mL, 0,5570 g/mL e 0,5417 g/mL, apresentando média de 0,5400 g/mL.

No ensaio de perda por dessecação, os valores obtidos foram de 0,50%, 0,10% e 0,30%, resultando em média de 0,30%. Considerando que a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019b) estabelece como limite máximo 0,50% de umidade, a amostra foi aprovada para esse teste.

Também foi realizado o teste de doseamento por potenciometria. De acordo com a ANVISA (2019b), a concentração do princípio ativo na matéria-prima deve estar entre 98% e 102%. Após os cálculos, verificou-se que o volume teórico de ácido perclórico necessário para a titulação do fluconazol foi de 6,53 mL. A média do volume efetivamente utilizado para a titulação das amostras foi igualmente de 6,53 mL. Aplicando-se o fator de correção (0,99), obteve-se um volume real de 6,468 mL de titulante. Para a determinação da porcentagem de princípio ativo presente na amostra, dividiu-se o volume real pelo volume teórico e o resultado foi multiplicado por 100. A concentração encontrada foi de 99,05%, o que comprova a conformidade da matéria-prima com os parâmetros estabelecidos pela farmacopeia vigente.

Um estudo conduzido por Coelho *et al.* (2004) também realizou análises da matéria-prima e de cápsulas contendo fluconazol. No entanto, foram empregadas metodologias distintas daquelas utilizadas no presente trabalho. No referido estudo, o teste de doseamento da matéria-prima foi realizado por meio do método colorimétrico, utilizando os indicadores cloreto de metilrosanilina e p-naftolbenzeína. Os resultados obtidos confirmaram a adequação do método, com aprovação do teor de princípio ativo.

Esses achados demonstram que tanto o método potenciométrico quanto o colorimétrico são eficazes para a determinação do teor de fluconazol na matéria-prima.

No teste de determinação de resíduo por incineração (cinzas sulfatadas), foram encontrados os valores de 0,08%, 0,09% e 0,09%, resultando em uma média de 0,09%. Conforme estabelece a ANVISA (2019b), esse parâmetro deve apresentar valor máximo de 0,1%, o que confirma a aprovação da amostra também nesse ensaio.

Dessa forma, ao término de todas as análises propostas, conclui-se que a matéria-prima fluconazol está em conformidade com os requisitos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

3.2 ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO

O fluconazol é classificado, segundo a literatura, como um fármaco pertencente à Classe I da Classificação Biofarmacêutica. Dessa forma, é caracterizado por apresentar alta solubilidade e alta permeabilidade, o que favorece o desenvolvimento de formulações farmacêuticas, uma vez que as etapas de dissolução e permeação não constituem fatores limitantes no processo de absorção.

Com base nessa classificação, realizou-se um levantamento na literatura sobre as formulações de medicamentos industrializados contendo fluconazol. Optou-se por incluir o medicamento de referência Zoltec®, bem como medicamentos intercambiáveis produzidos pelos laboratórios Libbs, Neoquímica, Vitapan, Medquímica, Uci-Farma, Diffucap-Chemobrás, Ativus, Geolab, Belfar, Laboratório Globo e Cimed. Além disso, foram considerados os medicamentos genéricos produzidos pelas empresas Cimed, EMS, Geolab, Germed, Ranbaxy, Medquímica, Prati-Donaduzzi, Sanofi Medley, Vitamedic e Zydus Nikkho.

Os resultados do levantamento estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Excipientes dos medicamentos de referência, similares intercambiáveis e genéricos.

REFERÊNCIA	
Zoltec®	Lactose monoidratada, amido de milho, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2024).
SIMILAR INTERCAMBIÁVEL	
Ativus (Zelix)	Dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina e lactose (ANVISA, 2020).
Belfar (Flucol)	Lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2020).
Cimed (Flucomed)	Croscarmelose sódica, lactose, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2020).
Diffucap-Chemobras (Pronazol)	Lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2020).
Geolab (Flucanil)	Lactose monoidratada, amido, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, corante Azul Brilhante, dióxido de titânio, metilparabeno, gelatina e água purificada (ANVISA, 2020).
Lab. Globo (Flucolcid)	Estearato de magnésio, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2020).
Libbs (Fluconal)	Gelatina, dióxido de titânio, corante azul FD&C nº 1 e corante vermelho FD&C nº 3 (ANVISA, 2020).
Medquímica	Estearato de magnésio, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2020).
Neoquímica (Fluconeo)	Lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e dióxido de silício (ANVISA, 2020).
Vitapan (Fluconid)	Lactose monoidratada, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ANVISA, 2020).
GENÉRICO	
Cimed	Lactose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio e croscarmelose sódica (ANVISA, 2024).
Ems	Lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica (ANVISA, 2024).
Geolab	Lactose monoidratada, amido, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, corante Azul Brilhante, dióxido de titânio, metilparabeno, gelatina e água purificada (ANVISA, 2024).
Germed	Lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica (ANVISA, 2024).
Medquímica	Estearato de magnésio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2024).

DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE QUALIDADE DE UMA FORMULAÇÃO DE CÁPSULAS
MAGISTRAIS DE FLUCONAZOL

Prati-Donaduzzi	Lactose monoidratada, amido, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio (ANVISA, 2024).
Ranbaxy	Lactose monoidratada, amido de milho, dióxido de silício, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2024).
Sanofi Medley	Amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, talco (ANVISA, 2024).
Vitamedic	Lactose monoidratada, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ANVISA, 2024).
Zydus Nikkho	Lactose, amido de milho, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e laurilsulfato de sódio (ANVISA, 2024).

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

A partir da análise das formulações descritas na Tabela 1, foram propostas três formulações experimentais para cápsulas contendo fluconazol.

A primeira formulação (F1) foi elaborada de modo a replicar a composição do medicamento de referência, contendo os seguintes excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e lauril sulfato de sódio, além do princípio ativo fluconazol.

Para a segunda formulação (F2), propôs-se a retirada do amido de milho, excipiente que atua como diluente, aglutinante e desagregante, função que também pode ser desempenhada por outros excipientes como a lactose e a celulose microcristalina. Assim, a formulação F2 manteve a lactose monoidratada e incorporou a celulose microcristalina, em virtude de suas propriedades funcionais e da comprovada ausência de interações com o fármaco. Dessa forma, a formulação F2 foi composta por fluconazol, lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e lauril sulfato de sódio.

A terceira formulação (F3) foi composta por fluconazol, celulose microcristalina e dióxido de silício coloidal. Considerando a elevada solubilidade do fluconazol, optou-se pela exclusão do lauril sulfato de sódio e do amido de milho, bem como da lactose monoidratada. Esta última foi removida por ser contraindicada a indivíduos com intolerância à lactose, condição que pode ocasionar efeitos adversos como náuseas, diarreia, flatulência e má digestão (Pharma, 2012). Entre os medicamentos industrializados analisados, apenas o produto do laboratório Libbs não contém lactose em sua formulação. Assim, a formulação F3 foi proposta com o objetivo de oferecer uma alternativa terapêutica isenta de lactose, visando atender às necessidades de pacientes com restrições alimentares específicas.

De acordo com Ferreira (2018), tanto a lactose monoidratada quanto a celulose microcristalina são excipientes multifuncionais, atuando como diluentes, aglutinantes e desagregantes, desempenhando um papel fundamental na absorção do fármaco pelo organismo. A celulose microcristalina, para exercer adequadamente tais funções, deve estar presente em concentrações usuais entre 20% e 90% na formulação (Pharma, 2017c). A lactose monoidratada, por sua vez, atua como excelente diluente em formulações de cápsulas e comprimidos quando utilizada em concentrações entre 65% e 85%.

O dióxido de silício coloidal, também denominado Aerosil®, foi incluído em todas as formulações em virtude de suas propriedades dessecantes e antiaderentes, contribuindo para a melhoria da fluidez e da compactação dos pós. Este excipiente é usualmente empregado em concentrações de 0,1% a 10% (Pharma, 2017a).

De acordo com Rowe, Sheskey e Quinn (2009), o estearato de magnésio é um excipiente amplamente utilizado devido ao seu desempenho eficiente como agente lubrificante em formulações sólidas, sendo empregado em concentrações usuais de 0,25% a 5,0% p/p.

O amido de milho apresenta funções de diluente, aglutinante e desintegrante, sendo recomendado em concentrações entre 10% e 25% para que suas propriedades sejam plenamente exercidas (Pharma, 2017b)

O lauril sulfato de sódio é um excipiente surfactante, que atua na lubrificação do pó e favorece a dissolução do fármaco. Sua utilização em formulações orais é geralmente feita em concentrações de 1% a 2% (Nostra, 2011)

O estearato de magnésio é um excipiente lubrificante, empregado com o intuito de otimizar as propriedades de fluxo da mistura em pó, reduzindo a fricção com os equipamentos durante o processo de manufatura. Sua aplicação é usualmente realizada em concentrações entre 0,25% e 1% (Ferreira, 2018).

Foi proposta uma concentração para cada excipiente, baseando-se em suas concentrações usuais:

- F1: Lactose monoidratada- 81%; amido de milho- 15%; dióxido de silício coloidal- 2%; estearato de magnésio- 1%; e lauril sulfato de sódio- 1%.
- F2: Lactose monoidratada- 48%; celulose microcristalina 48%; dióxido de silício coloidal- 2%; estearato de magnésio- 1%; e lauril sulfato de sódio- 1%.
- F3: Celulose micro cristalina- 97%; e dióxido de silício coloidal- 3%.

Após a seleção dos excipientes, procedeu-se com o preparo magistral dos três lotes de bancada. Com base na densidade da matéria-prima, determinada previamente nos testes de controle de qualidade, foi calculado o volume necessário para o encapsulamento da dose de 150 mg de fluconazol. O volume estimado foi de 0,278 mL, sendo, portanto, escolhida a cápsula de tamanho 3 (volume de 0,30 mL), por se tratar da menor cápsula capaz de comportar a formulação.

Os excipientes selecionados foram preparados e suas densidades aparentes determinadas em triplicata, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2: Densidade dos Excipientes

Excipiente	Medida 1 (g/mL)	Medida 2 (g/mL)	Medida 3 (g/mL)	Média (g/mL)
Excip. 1	0,4195	0,4244	0,4069	0,4169
Excip. 2	0,3818	0,3765	0,3861	0,3815
Excip. 3	0,3069	0,3030	0,3077	0,3059

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Conforme demonstrado na Tabela acima, os valores de densidade aparente (g/mL) dos excipientes foram os seguintes: Excipiente 1: 0,4195; 0,4244; e 0,4069, com média de 0,4169 g/mL; Excipiente 2: 0,3818; 0,3765; e 0,3861, com média de 0,3815 g/mL; e Excipiente 3: 0,3069; 0,3030; e 0,3077, com média de 0,3058 g/mL. A partir desses valores, foi calculada a quantidade de excipiente necessária para o preenchimento da cápsula de número 3 (volume de 0,30 mL).

Após a pesagem, tamisação e homogeneização dos componentes de cada formulação, procedeu-se à avaliação do escoamento dos pós por meio do teste de ângulo de repouso. Os ensaios foram realizados em triplicata, conforme ilustrado na Figura 3.

Figura 3: Teste de fluxo



Fonte: arquivo dos autores, 2024.

Conforme apresentado na Figura 6, todas as formulações demonstraram escoamento adequado. A formulação F1 apresentou os seguintes valores de altura, raio e ângulo de repouso, respectivamente: 1,4 cm, 7,0 cm e 11,31°; 1,3 cm, 7,5 cm e 9,84°; e 1,7 cm, 7,2 cm e 13,24°, resultando em uma média de ângulo de repouso de 11,46°. A formulação F2 apresentou, respectivamente, altura, raio e ângulo de repouso de: 1,4 cm, 7,2 cm e 11,04°; 1,6 cm, 7,5 cm e 11,83°; e 1,8 cm, 7,1 cm e 14,74°, obtendo-se uma média de 12,54°. A formulação F3 apresentou os seguintes valores: 1,4 cm, 7,3 cm e 10,91°; 1,5 cm, 7,2 cm e 11,69°; e 1,4 cm, 7,5 cm e 11,53°, com média de ângulo de repouso de 11,04°, conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3: Determinação do ângulo de repouso

Formulação	Altura (cm)	Raio (cm)	Ângulo de Repouso (°)	Média do Ângulo de Repouso (°)
F 1	1,4	7,0	11,31	11,46
	1,3	7,5	9,84	
	1,7	7,2	13,24	
F 2	1,4	7,2	11,04	12,54
	1,6	7,5	11,83	
	1,8	7,1	14,74	
F 3	1,4	7,3	10,91	11,04
	1,5	7,2	11,69	
	1,4	7,5	11,53	

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

De acordo com os dados apresentados na Tabela acima, observou-se que todas as formulações apresentaram ângulo de repouso inferior a 30°. Conforme os critérios estabelecidos pela FDA (2022), formulações com ângulo inferior a 30° são classificadas como possuidoras de escoamento excelente. Dentre as formulações avaliadas, destaca-se a F3, que apresentou o menor valor médio de ângulo de repouso, demonstrando melhor desempenho nesse teste.

Para a manipulação das cápsulas, foram realizadas a pesagem do princípio ativo e dos excipientes, seguidas da homogeneização por meio do método de diluição geométrica. Posteriormente, o conteúdo foi encapsulado utilizando uma encapsuladora manual. As cápsulas obtidas foram então submetidas aos testes de controle de qualidade do produto acabado.

3.3 CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO ACABADO

Após a finalização das cápsulas, foi realizado o teste de determinação de peso, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Para esse ensaio, foram pesadas individualmente 20 unidades de cada uma das três formulações propostas.

Tabela 4: Determinação de Peso

Lote	Amostra	Peso médio do conteúdo	Limite $\pm 10\%$ (g)	Menor peso (g)	Maior peso (g)
F1	1	0,1542	0,1388 - 0,1696	0,1496	0,1597
	2	0,1538	0,1384 - 0,1692	0,1475	0,1595
	3	0,1561	0,1405 - 0,1717	0,1491	0,1628
F2	1	0,1558	0,1402 - 0,1713	0,1482	0,1618
	2	0,1569	0,1412 - 0,1726	0,1506	0,1617
	3	0,1552	0,1396 - 0,1707	0,1522	0,1606
	1	0,1553	0,1398 - 0,1708	0,1491	0,1605

F3	2	0,1565	0,1408 - 0,1721	0,1506	0,1610
	3	0,1552	0,1397 - 0,1707	0,1483	0,1623

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

De acordo com a ANVISA (2019a), para cápsulas com peso médio de até 300 mg, a variação permitida é de $\pm 10\%$. Todas as amostras analisadas apresentaram valores dentro dos limites estabelecidos pela normativa vigente, sendo, portanto, aprovadas no teste de uniformidade de peso, o que valida as formulações F1, F2 e F3 para esse critério.

Adicionalmente, foi realizado o teste de desintegração das cápsulas. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5: Tempo de Desintegração das Cápsulas

Lote	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Média
F1	10 min 02 segs.	10 min 26 segs.	11 min 25 segs.	10 min 51 segs.
F2	9 min 40 segs.	10 min 07 segs.	11 min 15 seg.	10 min 21 segs.
F3	16 min 37 segs.	18 min 12 segs.	19 min 48 segs.	18 min 12 segs.

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

De acordo com os resultados obtidos, todos os lotes de bancada foram aprovados no teste de desintegração, atendendo ao critério estabelecido pela normativa vigente, segundo a qual todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas em até 30 minutos (ANVISA, 2019a).

Ao comparar os resultados dos testes realizados para as formulações F1, F2 e F3, verificou-se que todas apresentaram desempenho satisfatório. Observou-se adequada fluidez dos pós, preenchimento uniforme das cápsulas, uniformidade de dose e conformidade com os critérios de qualidade exigidos para medicamentos sólidos em cápsulas.

O teste de desintegração foi o que apresentou maior variação entre os resultados, considerando que as formulações F1 e F2 apresentaram tempos de desintegração inferiores ao da formulação F3. Essa diferença pode ser atribuída à ausência de lactose na F3, excipiente presente na maioria dos medicamentos industrializados utilizados como referência. A lactose, além de atuar como diluente, possui propriedades que favorecem a desintegração da cápsula. Assim, a formulação F3 apresentou tempo de desintegração superior, embora ainda dentro dos limites estabelecidos pela legislação vigente (ANVISA, 2019a).

Posteriormente, foi realizado o teste de doseamento das cápsulas contendo fluconazol 150 mg. De acordo com a ANVISA (2019b), os limites aceitáveis para o teor de ativo em cápsulas unitárias variam de 90% a 110%. A leitura foi realizada em triplicata para cada amostra, sendo então calculada a média e determinado o teor de fluconazol. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6: Teor do Fluconazol

Lote		Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Média (%)
F1		96,79%	100,58%	101,27%	99,54%
F2		98,91%	98,42%	98,42%	98,58%
F3		97,75%	98,43%	99,41%	98,53%

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Conforme apresentado na Tabela 6, todas as formulações demonstraram resultados dentro da faixa de especificação estabelecida, sendo, portanto, aprovadas no teste de doseamento.

Na sequência, procedeu-se à pesagem de 10 cápsulas de cada amostra das formulações F1, F2 e F3, com o objetivo de determinar o teor de conteúdo individual. Para isso, calculou-se a quantidade de ativo presente em cada cápsula, utilizando como referência os valores obtidos no teste de doseamento previamente realizado. As porcentagens de teor encontradas estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7: Média do teor das cápsulas de Fluconazol e Valor de Aceitação

Lote	Amostra 1	VA	Amostra 2	VA	Amostra 3	VA
F1	96,78%	3,88	100,54%	2,36	101,26%	3,30
F2	98,89%	1,25	98,39%	1,63	98,42%	2,80
F3	97,76%	3,37	98,42%	1,94	99,44%	2,80

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Com base nos teores obtidos, foi calculado o Valor de Aceitação (VA) das amostras, conforme apresentado na tabela anterior. De acordo com a legislação vigente, o limite estabelecido para o VA é de 15,0 (ANVISA, 2019a). Todas as amostras analisadas apresentaram valores inferiores ao limite de referência, resultando na aprovação das três formulações nesse teste.

Corroborando esses achados, um estudo realizado na cidade de Irati, no estado do Paraná, avaliou amostras de cápsulas de fluconazol 150 mg provenientes de duas farmácias magistrais e de uma formulação industrializada. Foram aplicados os testes de determinação de peso, uniformidade de conteúdo, desintegração e doseamento. Ao final das análises, verificou-se que todas as amostras, tanto manipuladas quanto industrializadas, atenderam aos critérios de qualidade, sendo consideradas aptas para comercialização e consumo (Matte *et al.*, 2019). Esse resultado reforça a segurança do uso de medicamentos manipulados, desde que submetidos aos devidos ensaios de controle de qualidade.

De acordo com Araújo e Borin (2012), o uso de excipientes pode exercer influência significativa no aumento da incidência de efeitos colaterais em determinados grupos populacionais. A lactose, por exemplo, pode ocasionar reações adversas no trato gastrointestinal, como diarreia, náuseas e flatulência, prejudicando, conseqüentemente, a absorção do fármaco. A substituição ou retirada desse excipiente, quando possível,

configura-se como uma estratégia relevante em farmácias magistrais, com o objetivo de ampliar a aceitabilidade e a adesão ao tratamento por parte de pacientes com restrições específicas.

Todos os três lotes de bancada foram aprovados em todos os testes realizados. A formulação F3 demonstrou vantagem em relação às formulações F1 e F2, uma vez que apresenta menor probabilidade de provocar eventos adversos em indivíduos intolerantes à lactose, contribuindo para um perfil de segurança mais adequado para esse público.

4 CONCLUSÃO

Este estudo contribuiu para evidenciar a relevância da farmácia magistral na oferta de medicamentos individualizados, ajustados às necessidades específicas dos pacientes, além de reforçar a segurança e eficácia dos fármacos manipulados, quando submetidos aos devidos testes de controle de qualidade.

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que as formulações F1, F2 e F3 atenderam a todos os critérios estabelecidos pela 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, demonstrando conformidade quanto à qualidade farmacotécnica. Dentre as formulações avaliadas, a F3 destacou-se por não conter lactose monoidratada, apresentando-se como alternativa viável e segura para pacientes com intolerância à lactose.

Considerando a escassez de medicamentos industrializados isentos de lactose, recomenda-se a realização de novos estudos que contemplem formulações voltadas a populações com necessidades específicas, com o intuito de ampliar a acessibilidade terapêutica e promover maior adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Bulário eletrônico**, 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**, v. 1, 6. ed. Brasília, 2019a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**, v. 2, 6. ed. Brasília, 2019b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014**, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. **RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007**.

ALLEN JR., Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Porto Alegre: Grupo A, 2013.

ARAÚJO, Ana Carolina Fernandes; BORIN, E Maria de Fátima. **Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos**. 2012. 12 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, 2012. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v49n4a06.pdf>.

BERMAR, Kelly Cristina de Oliveira. **Farmacotécnica: técnicas de manipulação de medicamentos**. São Paulo: Erica, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Biblioteca Virtual em Saúde**. Intolerância à lactose. Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2018.

COELHO, Helenilze *et al.* Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Alfenas, v. 40, n. 2, p. 1-12, abr. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/FFSxtB5LT rSwJwYNgDNcj8j/?format=pdf>.

CORRAL, Florentina Santos Diez del; SOUZA, Mirabeau Levi Alves de; NEGRÃO, Odúlia Leboreiro. **Do boticário ao farmacêutico: o ensino de farmácia na Bahia, de 1815 a 1949**. Salvador: EDUFBA, 2009. 188 p. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ufba/162/4/Do%20boticario%20ao%20farmaceutico.pdf>.

FERREIRA, Anderson *et al.* **Guia Prático Da Farmácia Magistral**. 5. ed. Juiz de Fora, 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA. **United States Pharmacopeia**. Rockville, 2022.

LANG, Kelline. **Fundamentos de farmacotécnica**. Porto Alegre: Grupo A, 2018.

MATTE, Franciele Cristiane *et al.* Controle de qualidade de cápsulas de fluconazol adquiridas em farmácias magistrais e comercial de Irati-PR. **Revista Journal of Health**. Ponta Grossa, p. 1-20. dez. 2019.

MOTA, T. F.; SOARES, A. de F. Análise físico química de cápsulas manipuladas de fluconazol 150 mg. **Revista Científica da FAMINAS**, Muriaé, v. 8, n. 3, 2016. Disponível em: <https://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/view/301>.

NOSTRA, Pharma. **Lauril Sulfato de Sódio**. Campinas: Pharma Nostra, 2011. Disponível em: https://sistema.boticamagistral.com.br/app/webroot/img/files/Lauril_Sulfato_de_Sodio.pdf.

PHARMA, Infinity. **Aerosil**: dióxido de silício coloidal. Dióxido de silício coloidal. 2017a. Disponível em: <https://www.infinitypharma.com.br/wp-content/uploads/2023/06/Aerosil.pdf>.

PHARMA, Infinity. **Amido de milho**: Farmal CS 3650. Brasília: Infinity Pharma, 2017b. Disponível em: <https://www.infinitypharma.com.br/wp-content/uploads/2023/06/Amido-de-milho.pdf>.

PHARMA, Infinity. **Celulose microcristalina**. Brasília: Infinity Pharma, 2017c. Disponível em: <https://www.infinitypharma.com.br/wp-content/uploads/2023/06/Celulose-microcristalina.pdf>.

PHARMA, Infinity. **Lactose mono-hidratada**. Brasília: Infinity Pharma, 2012. Disponível em: <https://www.infinitypharma.com.br/wp-content/uploads/2023/06/Lactose-Monohidratada.pdf>.

ROWE, Raymond C; SHESKEY, Paul J; QUINN, Marian e. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2009.

THOMPSON, Judith E.; DAVIDOW, Lawrence W. **Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2016.