

composição da entomofauna aquática associada a duas plantas de hábitos diferentes em um tanque de piscicultura. **Multiciência**, v.10, p. 149-160, 2010.

RAGONHA, F.H., CHIARAMONTE, J.B., JUNIOR, H.M.F., CUNHA, E.R., BENEDITO, E., TAKEDA, A.M. Spatial distribution of aquatic Oligochaeta in Ilha Grande National Park, Brazil., **Acta Scientiarum** v.35, n1, p. 63-70, 2013.

RAGONHA, F.H., TAKEDA, A. M. Does richness of Oligochaeta (Annelida) follows a linear distribution with habitat structural heterogeneity in aquatic sediments?. **Journal of limnology**, v. 73, n.1, p. 146-156, 2014.

RIGHI, G. **Manual de identificação de invertebrados límnicos do Brasil**. CNPq/Coordenação Editorial, 1984. 48p.

RODRIGUES, L. F.T., LEITE, F.S., ALVES, R.G. Inventory and distribution of Oligochaeta (Annelida: Clitellata) in first-order streams in preserved areas of the state of Minas Gerais, Brazil. **Biota Neotropica**, v. 13, n.1, p. 245-254, 2013.

ROSA, B.J.F.V., RODRIGUES, L.F.T., OLIVEIRA, G.S.O., ALVES, R.G. Chironomidae and Oligochaeta for water quality evaluation in a urban river in southeastern Brazil. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 186, n.1, p. 7771-7779, 2014.

SILVEIRA, L.F., BEISIEGEL, B.M., CURCIO, F.F., VALDUJO, P.H., DIXO, M., VERDADE, V.K., MATTOX, G.M., CUNNINGHAM, P.T.M. Para que servem os inventários de fauna? **Estudos Avançados**, v.24, n.68, p.173-207, 2010.

SILVEIRA, T.C.L., RODRIGUES, G.G., SOUZA, G.P.C., WURDIG, N.L. Effects of

disturbance in Schoenoplectus californicus (C.A. Mey.) Soják on the benthic macroinvertebrates. **Acta Scientiarum**, v. 33, n.1, p. 31-39, 2011.

STENERT; C., MALTCHIK, L. ROCHA, O. Diversidade de invertebrados aquáticos em arrozais no Sul do Brasil. **Neotropical Biology and Conservation**, v.7, n. 1, p.67-77, 2012.

SURIANI, A.L., FRANÇA, R.S., PAMPLIN, P.A.Z., MARCHESE, M., LUCCA, J.V. ROCHA, O. Species richness and distribution of oligochaetes in six reservoirs on Middle and Low Tietê River (SP, Brazil). **Acta Limnologica Brasiliensia**, v.19, n. 4, p.415-426, 2007.
TRIVINHO-STRIXINO, S., CORREIA, L.C.S., SONODA, K. Phytophilous Chironomidae (Diptera) and other macroinvertebrates in the ox-bow Infernã Lake (Jataí Ecological Station, Luiz Antônio, SP, Brazil). **Revista Brasileira de Biologia**, v.60, n.3, p.527-535, 2000.

VERDONSCHOT, P.F.M. Micro-distribution of

ANÁLISE DE EXCIPIENTES UTILIZADOS EM CÁPSULAS PREPARADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

AMARAL, Pedro Augusto ; FEDERICI, Maiara Rodrigues. Egressos do curso de Farmácia do Centro Universitário de Votuporanga, UNIFEV.

SANT'ANNA, Jéssica Laira Ulian Cândido de. Docente do curso de farmácia do Centro Universitário de Votuporanga, UNIFEV.

RESUMO

Atualmente os excipientes farmacotécnicos estão sendo vistos não só como componentes da forma farmacêutica, mas também como substâncias capazes de influenciar na biodisponibilidade e, consequentemente, no efeito terapêutico dos fármacos, considerando que a utilização adequada destes é um ponto crucial para o sucesso de uma formulação. Baseado neste fato, o objetivo do estudo foi avaliar o uso de excipientes em cápsulas de fármacos previamente elencados e, com isso, verificar a qualidade destas formulações, bem como a perícia dos profissionais responsáveis por estas manipulações. A coleta de dados se deu por meio de um formulário a ser preenchido pelo farmacêutico de cada estabelecimento pesquisado, selecionando os excipientes utilizados pela farmácia para o preparo de cada fármaco. Para avaliação e consolidação dos resultados foram definidas pontuações para cada formulação, considerando se o uso dos excipientes estava adequado, aceitável ou inadequado. Os dados foram expostos percentualmente em gráficos. A média geral de acerto das farmácias voluntárias foi de 40,1%. Dentre os medicamentos, a Bupropiona aparece em destaque por apresentar 100% de erro na utilização de excipientes. A Ranitidina apresentou menor índice de erro 31,3%. O excipiente mais utilizado com 72,2% foi o amido. Concluiu-se que se faz necessário um melhor preparo das farmácias magistrais bem como de seus profissionais, pois apresentaram de forma geral, e também, na avaliação individual de cada fármaco, um baixo índice de acerto na escolha dos excipientes, comprometendo a qualidade, eficácia e segurança do medicamento.

Palavras- Chave: Excipientes; Manipulação; Cápsulas.

Analysis Of Excipients Used In Capsules Prepared In Pharmacies

ABSTRACT

At present the pharmacotechnical excipients are being considered not only as components of the pharmaceutical form, but also as substances capable of influencing the bioavailability and, consequently, the therapeutic effect of drugs, considering that their proper use is a crucial point for the success of a formulation. Based on this fact, the aim of the study was to evaluate the use of excipients in capsules of drugs previously listed and so to verify the quality of these formulations, as well as the knowledge of the professionals responsible for these manipulations. The compilation of data was made by means of a formulary to be filled in by the pharmacist of each pharmacy researched, selecting the excipients used by the pharmacy for the preparation of each drug. For evaluation and consolidation of the results were defined punctuations for each formulation, considering if the use of the excipients was proper, acceptable or inadequate. The data were exposed percentually in graphs. The general average of accuracy of the voluntary pharmacies was 40,1%. Among the drugs, Bupropion is highlighted by presenting 100% of error in the use of excipients. The Ranitidine showed a lower error rate, 31.3%. The most widely used excipient was Starch, with 72.2%. We conclude that it is necessary a better preparation of the pharmacies as well as of their professionals, for they presented in general and also in the individual evaluation

of each drug, a low rate of correct answers in the choice of the excipients, compromising the quality, efficiency and safety of the drug.

Keywords: Excipients; Manipulation; Capsules.

INTRODUÇÃO

As farmácias magistrais propiciam ao paciente ampla gama de produtos a fim de atender às necessidades terapêuticas do mesmo. Dentre as formas farmacêuticas sólidas, os medicamentos encapsulados são as preparações mais frequentemente produzidas por estes estabelecimentos (Ferreira, 2008).

As cápsulas são muito utilizadas devido à facilidade de manipulação e sua versatilidade, podendo conter até outras formas farmacêuticas de menor volume e tamanho, e ainda serem produzidas a fim de modificar a liberação do fármaco. Assim, como nas diversas preparações magistrais, nas cápsulas os fármacos raramente são as únicas substâncias presentes, junto a eles são incorporados excipientes, agentes essenciais na constituição da forma farmacêutica, garantindo a estabilidade e a facilidade posológica ao paciente (Aulton, 2005; Brasil, 2010).

Os excipientes podem apresentar diversas funções, oferecendo características necessárias à forma farmacêutica, como peso, volume e consistência, ou ainda atuar como facilitadores da técnica magistral, melhorando o fluxo e escoamento dos pós, bem como atuar na desintegração, dissolução e absorção do fármaco. Desta forma, os excipientes têm influência na ação terapêutica, devendo em todos os casos levar-se em consideração a compatibilidade dos excipientes com o princípio ativo (Ansel, Popovich & Allen Jr, 2000).

A escolha do excipiente adequado é uma tarefa que exige conhecimento, pois é de extrema necessidade evitar futuras interações indesejáveis fármaco-excipiente, sendo esta prevenida com estudos sobre as características físico-químicas das substâncias usadas na preparação, garantindo a segurança e

a eficácia do medicamento. As consequências geradas pelo uso inadequado de excipientes podem afetar diretamente a biodisponibilidade do fármaco, comprometendo o efeito terapêutico (Gil & Brandão, 2007; Ferreira, 2008).

Deste modo dependendo do tipo e características do excipiente utilizado pode-se favorecer a desintegração do medicamento, a solubilização do fármaco, bem como retardar a liberação do mesmo no trato gastrointestinal ou aumentar a absorção do mesmo neste local por meio de sua atuação carreadora. São evidenciados, ainda, casos em que o excipiente é capaz de retardar a dissolução do medicamento, ou que a interação leve a formação de complexos insolúveis com o fármaco, o que reduz ou impede a absorção comprometendo sua farmacocinética (Aulton, 2005; Ferreira, 2008).

Atualmente começa a surgir uma nova visão quanto ao uso dos excipientes, que estão sendo vistos não só como agentes constituintes da forma farmacêutica, mas como agentes importantes para o efeito terapêutico final, porém muitos profissionais e estabelecimentos ainda não dão a devida importância a estas substâncias, sendo considerado um fator importante no surgimento de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), pelo uso muitas vezes de excipientes inadequados, que tenham um fácil acesso e um baixo custo, evidenciando assim uma necessidade imediata de aprimoramento dos profissionais quanto ao conhecimento no momento da escolha dos excipientes a serem usados nas cápsulas (Frazon & Silvestrin, 2010; Tonazio *et al.*, 2011).

Estes fatores somados ao fato de que algumas vezes as farmácias não estão adequadas as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) quanto aos procedimentos no controle de qualidade, e a escassez de estudos feitos no país sobre excipientes levam a produção e dispensação de um medicamento com qualidade contestável, com formulações inadequadas, prejudicando diretamente o efeito terapêutico (Couto & Tavares, 2011).

Baseado nisto, os objetivos deste estudo foram, verificar o índice de acerto quanto ao uso de excipientes por parte de farmácia magistrais do município referencial, determinar o índice de erro na escolha destes adjuvantes para alguns fármacos pré-selecionados e, por fim, analisar quais foram os excipientes mais utilizados nas formulações de forma geral, a qualidade dos produtos finais oferecidos por estas farmácias, e o conhecimento e perícia dos profissionais farmacêuticos no exercício de sua função magistral. Para alcance de tais objetivos foram analisadas formulações em cápsulas de alguns medicamentos que requerem cuidados especiais na escolha dos excipientes, a fim de garantir a segurança e a eficácia dos mesmos, tendo como base as literaturas oficiais de cada um.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa se deu através de um estudo de campo com técnica de pesquisa bibliográfica, visando à coleta de dados concretos para serem confrontados com embasamento técnico-científico como prevê a Resolução de Diretoria Colegiada nº 67 de 8 de outubro de 2007 na escolha dos excipientes.

A comparação referida ocorreu baseando-se em artigos científicos publicados em periódicos de farmácia, farmácia magistral e da saúde em geral, teses e dissertações de mestrado e doutorado, encontrados em bases de dados como SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), além de literaturas oficiais como a Farmacopeia Brasileira, literaturas clássicas da área de farmácia, monografias de cada fármaco e bulas dos medicamentos referência.

Levou-se também em consideração, no momento de confrontar os dados obtidos com a literatura, o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), o que propiciou uma análise correta e conclusiva dos resultados obtidos.

A população em estudo foi composta por farmácias magistrais localizadas na cidade de Araçatuba, estado de São Paulo, devidamente registradas e regularizadas que possuem autorização de funcionamento emitida pela ANVISA, registros estes encontrados no site deste órgão, totalizando com isto 16 estabelecimentos. A amostra englobou toda a população em estudo, devido o pequeno número de estabelecimentos que a compõe e também para um resultado fidedigno.

O instrumento utilizado para coleta de dados foi o quantitativo descritivo por meio de um questionário de múltiplas alternativas, que foi entregue em cada uma das farmácias da amostra, sendo respondido pelo farmacêutico responsável presente em cada estabelecimento. Foram excluídas do estudo as farmácias que se recusaram a responder o questionário e aquelas em que o farmacêutico responsável não estava presente no dia da coleta de dados.

No questionário constavam os fármacos escolhidos para o estudo: cloridrato de bupropiona, colchicina, maleato de enalapril, fluconazol, cloridrato de fluoxetina, orlistate, cloridrato de ranitidina, cloridrato de sertralina, cloridrato de sibutramina monoidratado e sinvastatina, sendo o critério de escolha a necessidade de cuidados especiais durante a preparação quanto ao uso de excipientes primordiais à fórmula, visando o melhoramento de características essenciais ao efeito terapêutico, como sua biodisponibilidade, tendo em vista possíveis alterações causadas pela interação fármaco-excipiente. Apresentava também uma gama de excipientes à disposição do voluntário para escolha daqueles utilizados no estabelecimento em cada formulação, sendo colocados no questionário da seguinte forma:

Do total de estabelecimentos em estudo, 8 aceitaram ser voluntários e responderam ao questionário, sendo classificadas de A à H, 5 farmácias não aceitaram responder ao mesmo e em 3 farmácias o farmacêutico responsável não estava presente no dia da coleta, sendo então excluídas

1) CLORIDRATO DE BUPROPIONA

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ácido Áscórbico | <input type="checkbox"/> Etilcelulose |
| <input type="checkbox"/> Ácido Cítrico | <input type="checkbox"/> Fosfato de Cálcio Dibásico |
| <input type="checkbox"/> Amido | <input type="checkbox"/> Glicolato Amido de Sódio |
| <input type="checkbox"/> Amido 5% de Silicone | <input type="checkbox"/> Hidroxianosil Butilado (BHA) |
| <input type="checkbox"/> Amido Pré-gelatinizado | <input type="checkbox"/> Hidroxipropilmetilcelulose |
| <input type="checkbox"/> Bicarbonato de Sódio | <input type="checkbox"/> Hipromelose |
| <input type="checkbox"/> Carbonato de Sódio | <input type="checkbox"/> Lactose |
| <input type="checkbox"/> Carbonato de Cálcio | <input type="checkbox"/> Laurilsulfato de Sódio |
| <input type="checkbox"/> Carbonato de Magnésio | <input type="checkbox"/> Manitol |
| <input type="checkbox"/> Carboximetilcelulose (CMC) | <input type="checkbox"/> Metilcelulose |
| <input type="checkbox"/> Celulose Microcristalina | <input type="checkbox"/> Polissorbato |
| <input type="checkbox"/> Cloridrato de Cisteína | <input type="checkbox"/> Polividona |
| <input type="checkbox"/> Croscarmelose Sódica | <input type="checkbox"/> Povidona |
| <input type="checkbox"/> Crospovidona | <input type="checkbox"/> Sorbitol |
| <input type="checkbox"/> Dióxido de Sílico Coloidal | <input type="checkbox"/> Talco |
| <input type="checkbox"/> Estearato de Magnésio | <input type="checkbox"/> Outros: _____ |

do estudo.

Os resultados foram analisados de acordo com as literaturas oficiais de cada fármaco. Para melhor interpretação designou-se pontuações para as questões distribuídas da seguinte maneira: 10 pontos para o uso adequado de todos os excipientes descritos oficialmente, 5 pontos para o uso de excipientes aceitáveis para a formulação, porém, não os ideais e 0 pontos para formulações com excipientes totalmente errados. A exposição do total destas pontuações foi apresentada percentualmente em gráficos e estes discutidos para cada fármaco.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário de Votuporanga, sendo seu Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 15021913.0.0000.0078 e aprovado no dia 02 de maio de 2013 sob o número do parecer: 262.117.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 mostra a porcentagem de acerto das formulações dos fármacos selecionados em cada farmácia participante da pesquisa. Verificou-se que somente 2 farmácias conseguiram atingir

índices de acerto superiores à 50%, sendo estas as Farmácias D e E, que obtiveram 61,1% de acerto nas formulações. As menores porcentagens foram obtidas pelas Farmácias B, F e G que acertaram a preparação de 27,8% dos fármacos. Por fim, outras 3 farmácias participantes do estudo, A, C e H também obtiveram índices baixos de êxito nas formulações preparadas, sendo estes 38,9%, 37,5% e 38,9%, respectivamente. A média geral de acerto dentre as farmácias voluntárias foi de 40,1%.

O resultado por estabelecimento, no presente estudo, evidenciou que 25% das farmácias acertaram mais da metade das formulações, se apresentando melhor que o encontrado no estudo de Frazon e Silvestrin (2010), feito nas farmácias magistrais da cidade de Curitiba-PR, onde esse número chegou apenas à aproximadamente 11%, contudo, de uma maneira geral, ambos os estudos obtiveram baixos índices de acerto, que podem ser explicados pela deficiência apresentada pelas farmácias no momento da seleção e utilização dos excipientes (Pissatto et al., 2006), bem como falhas apresentadas no controle de qualidade e no seguimento das Boas Práticas de Manipulação

durante a formulação dos medicamentos (Paulo et al., 2011).

A Figura 2 evidencia a porcentagem de erro quanto ao uso de excipientes para as formulações de cada fármaco em estudo. A Bupropiona obteve o maior índice, como

Figura 1 – Porcentagem de acerto das farmácias magistrais na escolha dos excipientes para as formulações dos fármacos selecionados.

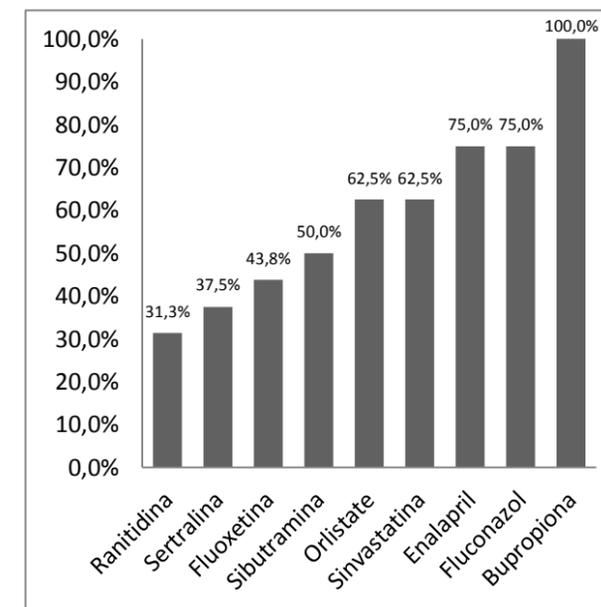
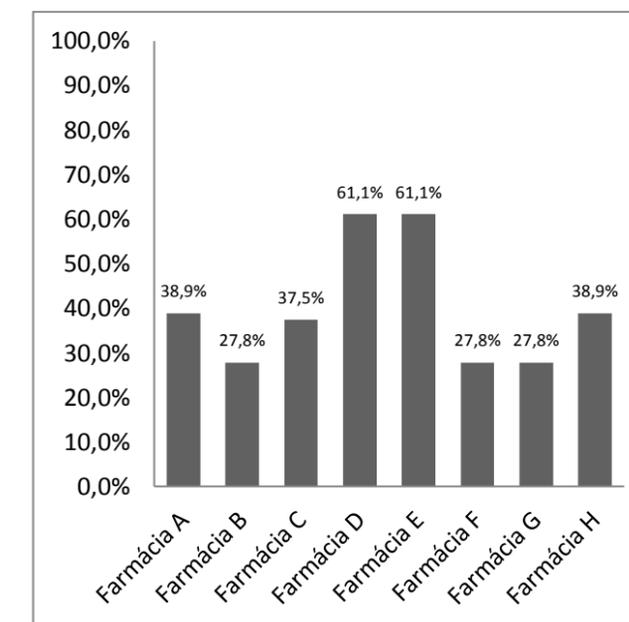


Figura 2 – Porcentagem de erro na escolha dos excipientes para as formulações de cada fármaco selecionado para o estudo.



exposto na Figura 2, sendo que todas as farmácias apresentaram formulações inadequadas deste fármaco, alcançando assim, 100% de erro na escolha dos excipientes.

Este fármaco pertence à classe dos antidepressivos, apresentando indicação também no tratamento do tabagismo e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), sua ação ocorre na fenda sináptica impedindo a recaptção da noradrenalina e da dopamina, sendo muito prescrito atualmente por conta de sua gama de indicações terapêuticas (Delazzeri, Borba & Bergold, 2005; Laurence, Bruce & Björn, 2012).

Por ser um fármaco vulnerável à decomposição e altamente higroscópico (O'neil *et al.*, 2001), se faz necessário a utilização de um excipiente dessecante, a fim de impedir possíveis efeitos prejudiciais à integridade e biodisponibilidade da Bupropiona (Ferreira, 2008). A fotólise, causada pela vulnerabilidade à luz deste fármaco, exige que o mesmo seja mantido ao abrigo da luz (Delazzeri, Borba & Bergold, 2005; Silva *et al.*, 2009). Portanto, a ausência de adjuvantes essenciais que previnam estas degradações foi o principal erro encontrado nas formulações magistrais deste fármaco.

O Fluconazol e o Enalapril apresentaram 75% de inadequações quanto ao uso dos excipientes.

O antifúngico Fluconazol atua inibindo a produção de um esteroide essencial à sobrevivência destes microrganismos, evitando assim o crescimento e a proliferação dos mesmos, sendo indicado no tratamento da criptococose, candidíase, blastomicose e outros tipos de micose (Laurence, Bruce & Björn, 2012; Oliveira *et al.*, 2010).

Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) o Fluconazol é um fármaco de Classe III, possuindo assim alta solubilidade e baixa permeabilidade (Ferreira, 2008). A fim de melhorar a baixa permeabilidade do mesmo, o uso de um agente molhante se faz necessário, sendo o lauril sulfato de sódio o que gera melhores resultados com relação ao aumento da permeabilidade em fármacos (Rege, Kao & Polli, 2002). A falta deste excipiente

nas formulações de Fluconazol em estudo levou ao alto índice de erro, visto que a permeabilidade nas membranas intestinais é um obstáculo à absorção e biodisponibilidade do fármaco (Ferreira, 2008).

O Enalapril é um pró-fármaco pertencente à classe dos anti-hipertensivos, atuando de maneira a inibir a Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) através de seu metabólito ativo o enalaprilate (Laurence, Bruce & Björn, 2012). Sua suscetibilidade à degradação por hidrólise quando exposto ao pH ácido do estômago, evidencia a necessidade do uso de um agente tampão alcalinizante em suas formulações, de modo que evite a ciclização da molécula do fármaco, garantindo sua biodisponibilidade (Lima, 2008). A falta deste agente tampão foi o principal fator que ocasionou 75% de erro nas preparações de Enalapril em estudo.

O uso de excipientes inadequados para os fármacos Sinvastatina e Orlistate atingiu 62,5%, como demonstrado na Figura 2.

A Sinvastatina é um pró-fármaco usado no tratamento de dislipidemias. Pertencente à classe das estatinas sua ação é inibir a síntese hepática do colesterol, levando a uma diminuição sérica do mesmo (Laurence, Bruce & Björn, 2012).

Sendo classificada segundo o SCB como de Classe II, apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, com isso, a Sinvastatina necessita de um agente molhante e um desintegrante a fim de auxiliar na solubilização e absorção da mesma, sendo indicados para este objetivo o lauril sulfato de sódio e o amido glicolato de sódio (Ferreira, 2008; Lacerda & Lionzo, 2011). Como característica agravante para a formulação a Sinvastatina apresenta ainda certa facilidade em sofrer oxidação em sua molécula quando em pH alcalino, se fazendo importante o uso de um antioxidante para evitar a degradação deste fármaco, mantendo sua estabilidade e garantindo sua segurança e eficácia (Celestino, 2011; Ferreira, 2008). A inadequação das preparações de Sinvastatina em pesquisa se deu pela não adição destes excipientes essenciais à fórmula.

O Orlistate é indicado para o tratamento da obesidade e sua ação ocorre por meio da inibição da lipase intestinal, que tem por função a quebra de lipídios de cadeias longas em cadeias menores facilitando sua absorção. Com a inibição destas enzimas parte da gordura não é absorvida, sendo eliminada por via fecal, levando à perda de peso (Alves, 2012).

Este fármaco apresenta, assim como a Sinvastatina baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo de Classe II no SCB, necessitando assim de um agente molhante e um desintegrante em sua formulação para atingir a solubilidade ideal para sua ação. A falta de excipientes como o lauril sulfato de sódio e o amido glicolato de sódio, indicados para este fim, foi a principal causa de erro observada nas fórmulas magistrais em estudo de Orlistate (Ferreira, 2008).

O fármaco Sibutramina pertence à classe das anfetaminas e atua a nível neuronal, inibindo a recaptção dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina, causando sensação de saciedade, apresentando-se assim, como primeira escolha no tratamento da obesidade (Defáveri *et al.*, 2012; Maluf *et al.*, 2010). O índice de erro apresentado pelas farmácias no uso de excipientes para a Sibutramina foi de 50%, sendo o uso da lactose a principal falha nestas formulações.

A lactose é um dos principais diluentes utilizados na prática magistral, além de ter uso como desagregante e aglutinante por conta de sua alta hidrossolubilidade, sua principal incompatibilidade é com substâncias que contenham grupamento amino primário, do qual as anfetaminas fazem parte e esta interação pode gerar condensação de Maillard comprometendo a qualidade do fármaco (Ferreira, 2008; Gil & Brandão, 2007).

A Fluoxetina e a Sertralina agem nos neurônios pré-sinápticos inibindo seletivamente a recaptção da serotonina. Estes fármacos são indicados no tratamento da depressão, sendo a Fluoxetina atualmente, o fármaco mais prescrito para este fim. Ambas as drogas podem auxiliar ainda no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo

(TOC), transtornos pós-traumáticos, síndromes do pânico e ansiedade (Fernandes, 2013; Laurence, Bruce & Björn, 2012; Pissato *et al.*, 2006).

Como exposto na Figura 2, a Fluoxetina e a Sertralina apresentaram respectivamente 43,8% e 37,5% de falha na escolha dos excipientes da fórmula, estando entre os três fármacos que apresentaram em sua maioria formulações corretas.

Em ambos os fármacos a principal falha foi o uso de lauril sulfato de sódio, um agente tensoativo, molhante, detergente e emulsificante muito utilizado com o objetivo de melhorar a dissolução de formulações cuja solubilidade se apresente baixa comprometendo a absorção, o que não é o caso da Fluoxetina e Sertralina, que segundo o SCB pertencem à classe I, com alta solubilidade e alta permeabilidade, não apresentando dificuldades quanto à dissolução e posterior absorção (Ferreira, 2008; Gil & Brandão, 2007).

Agentes molhantes estão entre as classes de excipientes cuja influência na biodisponibilidade dos fármacos em formas sólidas se mostra bastante elevada, já que sua ação visa aumentar a velocidade de dissolução dos mesmos. Excipientes que apresentem esta influência, quando utilizados em formulações desnecessariamente, podem alterar a biodisponibilidade causando efeitos tóxicos (Ferreira, 2008).

A Ranitidina foi o fármaco com o menor índice de erro, apresentando 31,3%. Este fármaco atua inibindo o receptor H₂ competindo reversivelmente com a histamina, de forma a diminuir a secreção de ácido no estômago, sendo aplicada terapêuticamente no tratamento do refluxo gastroesofágico (DRGE) e cicatrização de úlceras gástricas e duodenais (Beati, Rocha, Oliveira & Lanza, 2009; Laurence, Bruce & Björn, 2012).

Por apresentar alta higroscopicidade a Ranitidina necessita em sua formulação de excipientes que melhorem esta tendência em absorver umidade, como diluentes absorventes e agentes dessecantes, já que esta absorção pode causar alterações na estabilidade física e química de fármacos em formas

farmacêuticas sólidas, levando a sua degradação, como exemplo destas classes de excipientes, temos a celulose microcristalina e o dióxido de silício coloidal respectivamente (Ferreira, 2008; Islam *et al.*, 2008). Devido a estes fatores a falta do uso de agentes que minimizem a absorção de umidade pela Ranitidina foi o fator principal de erro encontrado nas formulações em estudo.

A colchicina é uma substância extraída do *Colchicum autumnale* pertencente à classe dos alcaloides. Seu uso terapêutico é voltado ao tratamento da gota aguda, sendo um agente inibidor da mitose, diminuindo assim a resposta inflamatória do organismo através da redução de leucócitos no local dos cristais (Laurence, Bruce & Björn, 2012; Yano, Bugno & Auricchio, 2008).

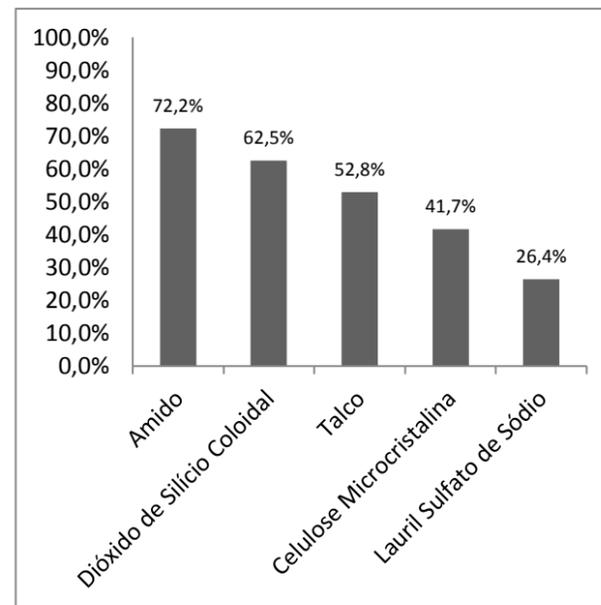
Por ser um fármaco de baixo índice terapêutico, ou seja, com margem de segurança estreita, tendo a dose terapêutica próxima à letal (Laurence, Bruce & Björn, 2012), e ter apresentado vários relatos de casos de mortes por intoxicação de usuários após seu uso (Misuta, Soares & Oliveira, 2006), a Colchicina foi incluída na lista de substâncias constantes na Resolução de Diretoria Colegiada nº 354 de 18 de dezembro de 2003, onde somente farmácias magistrais preparadas, regularizadas e que atendam as Boas Práticas de Manipulação de Substâncias de Baixo Índice Terapêutico podem oferecer sua manipulação, visto que um erro mínimo no momento da técnica magistral pode colocar em risco a vida do paciente (Brasil, 2005).

Das 8 farmácias participantes deste estudo, 7 não manipulavam o fármaco Colchicina, provavelmente por conta das exigências especificadas pela ANVISA para a manipulação desta substância. Com dados de apenas 1 farmácia não pode-se apresentar índices conclusivos quanto à escolha correta de excipientes para a Colchicina nos estabelecimentos da cidade em estudo.

Por fim, os excipientes mais utilizados pelas farmácias no preparo das formulações dos fármacos em estudo foram elencados na Figura 3, onde se evidenciou a alta utilização do amido, dióxido de

silício coloidal e do talco.

Figura 3 – Excipientes mais utilizados pelas farmácias na composição das formulações estudadas.



O amido aparece em destaque, estando presente em 72,2% das formulações. Sua principal aplicação é como diluente, sendo um dos mais utilizados em formas farmacêuticas sólidas para este fim, além de possuir ainda ação aglutinante e desintegrante (Gil & Brandão, 2007). O grande emprego deste excipiente pode ser explicado pelo fato do mesmo não possuir incompatibilidades com fármacos, ser atóxico e principalmente por apresentar um baixo custo (Recife, 2013).

O dióxido de silício coloidal e o talco também foram empregados na maioria das formulações, 62,5% e 52,8%, respectivamente. Na manipulação de cápsulas, o primeiro atua como agente adsorvente e dessecante, e o outro como lubrificante e diluente, sendo que a vantagem de ambos é não apresentar toxicidade (Ferreira, 2008). Em comparação com o estudo feito por Frazon e Silvestrin (2010), a utilização do dióxido de silício coloidal foi menor, visto que no estudo supracitado aparece como o adjuvante mais presente, estando em mais de 80%

das formulações.

Por fim a celulose microcristalina e o lauril sulfato de sódio aparecem entre os cinco mais utilizados, porém em menor porcentagem de uso, 41,7% e 26,4% pela ordem. A celulose microcristalina é utilizada em cápsulas primariamente como diluente, porém apresenta um custo elevado. O lauril sulfato de sódio é empregado em cápsulas como agente tensoativo e molhante, e sua baixa utilização se deve a sua ação, pois esta é mais específica para fármacos que apresentam dificuldades na dissolução, além de ser moderadamente tóxico (Ferreira, 2008; Rowe, Sheskey & Quinn, 2009).

CONCLUSÃO

Perante os dados apresentados neste estudo, pode-se concluir que há falhas na escolha dos excipientes necessários às formulações, visto que as farmácias magistrais que aceitaram participar apresentaram um nível baixo de acerto e para a grande maioria dos fármacos índices elevados de erro no momento da seleção destas substâncias, comprometendo a estabilidade, a segurança e a eficácia dos mesmos, refletindo diretamente na qualidade final destas preparações magistrais, prejudicando o tratamento medicamentoso do paciente. A necessidade de um melhor preparo das farmácias, bem como o conhecimento dos profissionais farmacêuticos com relação à seleção correta de excipientes e suas interações ficou evidenciada pelas falhas nas formulações, além da predileção por excipientes padrões mais acessíveis e de baixo custo. Portanto, os excipientes devem ser encarados como parte essencial das preparações magistrais, devendo ser estudados e inseridos de modo a auxiliar e garantir o efeito terapêutico, elevando a qualidade dos produtos oferecidos nas farmácias.

REFERÊNCIAS

ALVES, AM; MATRICARDE, ES;
YONAMINA, CM; FIGUEIREDO, LB;
BERGANTIN, LB; DUARTE, T; TAVARES,

JGP; ERRANTE, PR; FERRAZ, RRN;
OLIVEIRA-JÚNIOR, IS; BOUÇAS, RI;
RODRIGUES, FSM. Ausência de litíase urinária em usuários de orlistate. **Science in Health**. V.3,n.1p: 18-22, 2012.

ANSEL, HC; POPOVICH, NG; ALLEN, JR.
LV. **Farmacotécnica – Formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568 p.

AULTON, ME. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677 p.

BEATI, AAGF; ROCHA, RS; OLIVEIRA, JG; LANZA, MRV. **Estudo da degradação de ranitidina via H2O2 eletrogenado/fenton em um reator eletroquímico com eletrodos de difusão gasosa**. **Quim. Nova**. v.32, n.1 p. 125-130, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia brasileira**. Brasília, DF, 2010. v. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 354**, de 18 de dezembro de 2003

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 232**, de 17 de agosto de 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67**, de 8 de outubro de 2007.

CELESTINO, MT. **Estudo do uso racional de antioxidantes em formulações de sólidos orais**. 2011. Rio de Janeiro. 108 p. Dissertação

(Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro.

COUTO, AG; TAVARES, RC. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* v.32,n.1., 263 - 268, 2011.

DEFÁVERI, MAS; LAPORTA, LV; SANTOS, MR; SILVEIRA, RL; ALVES MP; RUBIM, AM. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. *Disc. Scientia.* v. 1, n.1p. 71-83, 2012.

DELAZZERI, L; BORBA, SB; BERGOLD; AM. Desenvolvimento e validação de método cromatográfico para o doseamento do cloridrato de bupropiona. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* V.26, n.3p. 211-216, 2005.

FERNANDES, SCS. Determinação de sertralina, venlafaxina e seus metabólitos activos, m sangue e urina, por UPLC-MS/MS. 2013. Coimbra. Portugal. 194 p. Dissertação (Mestrado em Química Forense), Universidade de Coimbra. Coimbr, 2013.

FERREIRA, AO. **Guia prático de farmácia magistral.** 3. ed. v. 1. 1. São Paulo: Pharmabooks, 2008. 736 p.v.1.

FRAZON, MA; SILVESTRIN, MS. Levantamento sobre excipientes para cápsulas em farmácias de manipulação de Curitiba. *Visão Acadêmica.* v. 11, n.2p. 59-66, 2010.

GIL, E; BRANDÃO, AL. **Excipientes: suas aplicações e controle físico-químico.** 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 285 p.

ISLAM, SMA; HOSSAIN, A; KABIR, ANMH; KABIR, S; HOSSAIN, K. Study of moisture absorption by ranitidine hydrochloride: effect of % RH, excipientes, dosage forms and packing materials. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* v. 7, n.: p.59-64.

LACERDA, DS; LIONZO, M. Aspectos atuais da biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade: um enfoque sobre a sinvastatina. *Infarma.* v. 24n.5-6, 5-6)p. 3-9, 2011.

LAURENCE, LB; BRUCE, AC; BJÖRN, CK. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman.** 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 2079 p.

LIMA, DM. **Estudo da estabilidade e do perfil de liberação de comprimidos de maleato de enalapril e determinação da concentração plasmática em pacientes.** 2008. Goiânia. 150 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Universidade de Brasília. Brasília.

MALUF, DF; PONTAROLO, R; CORDEIRO, GA; NAGATA, P; PERALTA-ZAMORA, P. **Determinação de sibutramina em formas farmacêuticas através da espectroscopia no infravermelho com refletância difusa e métodos de calibração multivariada.** *Quim. Nova.* v.33,n.3, p. 649-652, 2010.

MISUTA, NM; SOARES, DA; OLIVEIRA, MLF. Quebra de normas de segurança na formulação de medicamentos e mortes por intoxicação pela colchicina em adultos. *Rev. Ciênc. Méd.*15(4): 347-351, 2006.

PAULO, GD; MAZZUCO, AP; RODOLPHO, JC; SALGADO, HRN; MORENO, AH. Estudo Comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtida de algumas farmácias magistrais. *Rev.*

UNIARA v.14, n.(2), p. 50-60, 2011.

PISSATTO, S; MORAIS, EC; FOPPA, T; MURAKAMI, FS; SILVA, MAS. **Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina.** *Acta Farm. Bonaerense.* 25(4): 550-554, 2006.

OLIVEIRA, DM; MARKMAN, BEO; UESSUGUI, O; WU, EM; MAGNELLI, RF. **Ensaio de dissolução de cápsulas de fluconazol: problemas encontrados na determinação por espectrofotometria na região do UV.** *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* v.31n.p. 211-213, 2010.

O'NEIL, MJ; SMITH, A; HECKELMAN, PE; OBENCHAIN, JR; GALLIPEAU, JAR; D'ARECCA, MA. **The Merck index: na encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals.** 13. ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc., 2001.

RECIFE, ACD. **Amido retrogradado como excipiente de comprimidos para liberação controlada de fármacos: obtenção e caracterização.** 2013. Araraquara. 116 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Estadual Paulista. Araraquara, 2013.

REGE, BD; KAO, JP; POLLI, JE. Effects of nonionic surfactants on membrane **transporters in Caco-2 cell** monolayers. *Eur. J. Pharm. Sci.* v.16,n.4-5, p. 237-246, 2002.

ROWE, RC; SHESKEY, PJ; QUINN, ME. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 6. ed. Londres, Chicago: **Pharmaceutical Press**, 2009. 888 p.

SILVA, KER; ALVES, LDS; SOARES, MFR; PASSOS, RCS; FARIA, AS; ROLIM NETO, PJ. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* v.30, n.2p. 129-135,

2009.

TONAZIO, L; VILELA, MMP; JESUS, RR; PINTO, MAO; AMARAL, MPH. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. *HU Revista.* v. 37, n.1p. 63-68, 2011.

YANO, HM; BUGNO, A; AURICCHIO, MT. Intoxicação por colchicina em formulação manipulada. *Rev. Inst. Adolfo Lutzv.*, n.3, p. 234-236, 2008.