

QUALIDADE DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL: ESTUDO DE CASO EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO

QUALITY OF PARACETAMOL CAPSULES: A CASE STUDY IN A COMPOUNDING PHARMACY

DOI: [10.24933/e-usf.v8i1.446](https://doi.org/10.24933/e-usf.v8i1.446)

v. 8 n. 1 (2024)

TIFFARTI, Josineide da Silva¹; GUIMARÃES, Pedro Henrique Duarte¹; SILVA, Bruno Magalhães¹; SANCHES, Jonathan Silva¹; SILVA, João Victor Ravazi da¹; CAMARGO, Júlia Figueredo de¹; FRÓES, Bárbara Milani²; TESCAROLLO, Iara Lúcia³

¹Estudantes do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco (USF), Campinas, São Paulo, Brasil. ²Mestre em Ciências da Saúde, Docente do Curso de Farmácia, Orientadora Metodológica (USF). ³Doutora em Fármacos e Medicamentos, Docente do Curso de Farmácia, Orientadora Científica (USF).

iara.dias@usf.edu.br

Resumo: Este estudo teve como objetivo avaliar a qualidade físico-química e microbiológica de cápsulas de paracetamol manipuladas em farmácia magistral, com foco na uniformidade de peso e de conteúdo. Embora não haja monografia farmacopeica específica para cápsulas de paracetamol, foram adotadas metodologias adaptadas de comprimidos. Os testes realizados incluíram a análise de identidade, desintegração, dissolução, peso-médio, uniformidade de doses, doseamento e segurança biológica. Os resultados mostraram que, enquanto a maioria dos ensaios atendeu às especificações da Farmacopeia Brasileira, os testes de peso-médio e uniformidade de doses apresentaram importantes desvios, sugerindo a necessidade de revisão dos processos de encapsulação. Apesar de não ter sido detectada contaminação microbiana, a variabilidade na produção pode comprometer a qualidade do produto. Este trabalho destaca a importância de seguir as Boas Práticas de Manipulação de Farmácias (BPMF) para garantir a qualidade, segurança e a eficácia dos medicamentos manipulados. Recomenda-se a realização de estudos adicionais e a implementação de medidas para minimizar desvios de qualidade.

Palavras-chave: Controle de qualidade, cápsulas, paracetamol.

Abstract: This study aimed to evaluate the physicochemical and microbiological quality of paracetamol capsules compounded in magistral pharmacies, focusing on weight and content uniformity. Although there are no specific monographs for paracetamol capsules in national pharmacopoeias, methodologies adapted from tablets were adopted. The tests conducted included identity analysis, disintegration, dissolution, weight mean, dose uniformity, and mesophilic microorganism count. The results showed that while most assays met the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia, the weight mean and dose uniformity tests exhibited significant deviations, suggesting the need for a review of the encapsulation processes and quality control. Although no microbial contamination was detected, variability in production may compromise product quality. This work highlights the importance of adhering to Good Manipulation Practices (BPMF) and the rigorous validation of analytical methods to ensure the safety and efficacy of compounded medications. It is recommended that additional studies be carried out and measures implemented to minimize quality deviations.

Keywords: Quality control, capsules, paracetamol.

INTRODUÇÃO

No Brasil, as farmácias de manipulação, também denominadas farmácias magistrais, desempenham um papel de destaque na otimização de tratamentos medicamentosos, ajustando doses e fórmulas atendendo às necessidades específicas dos pacientes. Este setor é regulamentado pela RDC n. 67/2007 que trata das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais em Farmácias (BPMF). De acordo com essa resolução, a manipulação refere-se ao conjunto de operações farmacotécnicas que tem como finalidade o preparo de especialidades farmacêuticas (BRASIL, 2007).

Os medicamentos magistrais são produzidos nas farmácias, de acordo com a prescrição médica ou de profissionais habilitados, onde devem constar os detalhes da composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar. Estas características permitem adaptação do medicamento às necessidades individuais, oferecendo soluções personalizadas que podem não estar disponíveis como produtos industrializados. Medicamentos oficiais, por sua vez, também são desenvolvidos nas farmácias de manipulação conforme fórmulas inscritas nos compêndios reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2007, 2012, 2021).

As BPMF estabelecem normas para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos manipulados, abrangendo desde a seleção de matérias-primas até o controle de qualidade final do produto. Estas práticas incluem aspectos como higiene das instalações, qualificação e treinamento contínuo dos profissionais, e monitoramento de todas as etapas do processo de manipulação (BRASIL, 2007). A rastreabilidade dos lotes e a documentação detalhada das etapas visam assegurar que cada medicamento seja produzido conforme as especificações.

O controle de qualidade é definido como conjunto de operações, programação, coordenação e execução que tem como objetivo verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado com as especificações estabelecidas. O controle de processo reúne uma série de análises realizadas durante a manipulação visando assegurar que o produto realmente atende aos critérios de qualidade previamente determinados. Como é possível observar, a farmácia de manipulação deve seguir normas rigorosas de qualidade e BPMF (BRASIL, 2007).

As cápsulas são amplamente difundidas nas farmácias de manipulação, e podem ser definidas como formas farmacêuticas sólidas na qual um ou mais princípios ativos estão contidos em um invólucro solúvel de gelatina ou de materiais alternativos como celulose. Elas são utilizadas na administração oral devido à sua facilidade de engolir e capacidade de mascarar sabores e odores desagradáveis. Do ponto de vista farmacotécnico, as cápsulas favorecem proteção aos fármacos preservando a estabilidade do medicamento, são versáteis, podem conter um ou mais ativos na forma de pós, grânulos, líquidos e até mesmo, liberação controlada, permitem dosagem precisa e variabilidade em termos de tamanho e cor, o que auxilia na identificação do medicamento e na prevenção de erros de medicação (GENARO, 2004; JONES, 2013; FERREIRA; BRANDÃO, 2018).

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um fármaco muito utilizado devido às suas propriedades analgésicas e antipiréticas. Sua fórmula molecular é $C_8H_9NO_2$; massa molecular de 151.16 g/mol. É solúvel em água (14 mg/mL a 25°C), etanol e metanol; ponto de fusão dentro da faixa de 168-172°C e $LogP$ (coeficiente de partição octanol/água) de 0.46, indicando uma baixa lipofilicidade (NCBI, n.d.; USP, 2005; BRASIL, 2019).

O sistema de classificação biofarmacêutica BCS (do inglês, *Biopharmaceutics Classification System*) subdivide os fármacos com base na solubilidade aquosa e na permeabilidade ao longo do trato gastrointestinal. O paracetamol é classificado como um fármaco da Classe I, ou seja, alta solubilidade e alta permeabilidade. Esta classificação relacionada à solubilidade do paracetamol se justifica pelo fato de que sua dose máxima é solúvel em até 250 mL, num meio aquoso, no intervalo de pH 1 a 7,5. Um fármaco é considerado de alta permeabilidade se a sua absorção oral é de pelo menos 90% da dose administrada, resultando em um início rápido de ação. O paracetamol tem alta solubilidade em água, o que facilita sua dissolução no trato gastrointestinal, além disso, é bem absorvido, com uma biodisponibilidade oral de cerca de 70-90%, com pico de concentração máxima em 90 minutos (CHAVDA; PATEL; ANAND, 2010).

Os medicamentos da Classe I geralmente apresentam menor variabilidade na absorção, resultando em uma resposta mais previsível ao medicamento. Para os fármacos da Classe I, como o paracetamol, as formas de dosagem simples, como comprimidos e cápsulas, são geralmente eficazes sem a necessidade de tecnologias avançadas de liberação controlada (CHAVDA; PATEL; ANAND, 2010).

Especialidades farmacêuticas formuladas com paracetamol fazem parte da relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) dentro do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). O CBAF abrange medicamentos destinados ao tratamento dos principais problemas e condições de saúde da população brasileira no âmbito da Atenção Primária à Saúde (BRASIL, 2022).

Adicionalmente é importante mencionar que medicamentos contendo o paracetamol como insumo ativo isolado ou em associações, estão disponíveis para comercialização em diferentes formas de apresentação, como comprimidos, gotas orais e granulado para preparação extemporânea. O fármaco é empregado em farmácias de manipulação no preparo de cápsulas. No entanto, do ponto de vista farmacotécnico, a variabilidade na produção pode levar a diferenças significativas na qualidade dos produtos. Uma das desvantagens da manipulação de cápsulas é a dificuldade em conseguir uniformidade de peso e dose, requisitos que exigem maior controle durante o processo de produção para garantir a qualidade (BRASIL, 2007; DIAS et al., 2012; SILVA; SILVA, 2016; FERREIRA; BRANDÃO, 2018; MATOS et al., 2019)

O controle de qualidade é, portanto, indispensável para assegurar que cada lote produzido atenda aos requisitos necessários. Nesta perspectiva, vários estudos tratam sobre a qualidade de especialidades farmacêuticas contendo paracetamol, incluindo produtos manipulados (DIAS et al., 2012; TÓTOLI; STAIN, 2011; TESCAROLLO, 2020; ARAÚJO et al., 2023). Este trabalho teve como objetivo desenvolver um protocolo analítico para avaliar a qualidade físico-química e microbiológica de cápsulas de paracetamol proveniente de farmácia magistral com foco na uniformidade de peso e de conteúdo.

METODOLOGIA

Foram realizados ensaios de controle de qualidade físico-químico e microbiológico em cápsulas manipuladas de paracetamol 500mg, com base na adaptação de métodos descritos na Farmacopeia Americana (USP, 2005), na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) e desenvolvidos internamente no Laboratório de Controle de Qualidade do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Campinas, SP, Brasil. A amostra foi escolhida devido à facilidade de aquisição, recursos disponíveis para o estudo e infraestrutura laboratorial.

Amostra

Lote de 100 cápsulas de paracetamol 500 mg proveniente de farmácia magistral da região de Campinas, SP, Brasil.

Integridade da amostra

Foram observadas informações importantes impressas no rótulo do produto, a integridade das embalagens, nome do medicamento, concentração, data de fabricação, data de validade, lote, demais descrições exigidas para medicamentos manipulados seguindo a RDC n. 67/2007 (BRASIL, 2007).

Aspecto

Cerca de 10 unidades foram transferidas para vidro relógio e analisadas visualmente. Foram observadas características externas como: cor, formato e integridade. Em seguida as cápsulas foram abertas e esvaziadas, observando-se o conteúdo.

Identidade

A identidade foi realizada por meio de dois métodos seguindo o protocolo determinado pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

Método A): Foram pesadas 10 cápsulas em balança analítica, o conteúdo foi removido e pesado novamente, para a determinação da tomada de ensaio. Na sequência, quantidade do pó equivalente a 0,15 g de paracetamol foi transferida para balão volumétrico de 200 mL, adicionando-se 50 mL de NaOH 0,1 M e 100 mL de água, procedendo agitação mecânica por 15 minutos. O volume foi completado com água destilada, filtrando-se em seguida. Alíquota de 10 mL do filtrado foi transferida para balão volumétrico de 100 mL com água. Desta solução foi transferida alíquota de 1 mL para outro balão volumétrico de 10 mL, completando o volume com NaOH 0,01 M. A solução padrão foi preparada na mesma concentração (7,5 µg/mL ou 0,00075%), em NaOH 0,01 M. As absorbâncias das soluções resultantes foram obtidas por espectrofotometria na região do ultravioleta, a partir da varredura na faixa de 200 nm a 400 nm, utilizando NaOH 0,01 M para ajuste do zero. A Farmacopeia Brasileira determina que no espectro de absorção na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de paracetamol padrão (BRASIL, 2019).

Método B): Solução a 1% (p/v) da amostra foi preparada em água destilada, em seguida, transferida para tubo de ensaio, adicionando-se de gotas de cloreto férrico SR. Segundo a Farmacopeia Brasileira, desenvolve-se uma coloração azul-violácea (BRASIL, 2019).

Determinação do peso-médio

Foram pesadas individualmente 20 unidades, na sequência o conteúdo foi removido e as cápsulas vazias pesadas novamente. O conteúdo de cada cápsula foi calculado pela diferença entre os pesos. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo. Segundo a Farmacopeia Brasileira, para cápsulas com menos de 300 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 10\%$ e, para cápsulas com mais de 300 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$.

Não mais que 2 unidades podem estar fora dos limites; nenhuma acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas na especificação do teste (BRASIL, 2019).

Determinação do tempo de desintegração

Para cápsulas de gelatina dura, uma amostra foi transferida para cada tubo do acessório do aparelho, omitindo o uso dos discos. Utilizou-se como líquido de imersão a água $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole no tempo inferior ou igual a 45 minutos (BRASIL, 2019).

Doseamento

Foram pesadas 10 cápsulas em balança analítica, o conteúdo foi removido e pesado novamente para o cálculo da tomada de ensaio. Na sequência, quantidade do pó equivalente a 0,15 g de paracetamol foi transferida para balão volumétrico de 200 mL, adicionando-se 50 mL de NaOH 0,1 M e 100 mL de água, procedendo agitação mecânica por 15 minutos. O volume foi completado com água destilada, filtrando-se em seguida. Alíquota de 10 mL do filtrado foi transferida para balão volumétrico de 100 mL com água. Desta solução foi transferida alíquota 1 mL para balão volumétrico de 10 mL, adicionando NaOH 0,01 M para completar o volume. A solução padrão foi preparada na mesma concentração (7,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ou 0,00075%), em NaOH 0,01 M.

As absorvâncias das soluções resultantes foram obtidas por espectrofotometria na região do ultravioleta no comprimento de onda de 257 nm, utilizando NaOH 0,01 M para ajuste do zero. A quantidade de paracetamol nas amostras foi calculada a partir das leituras obtidas. Conforme adaptação do método relatado para comprimidos, a Farmacopeia Brasileira estabelece teor não menos que 95,0% e não mais que 105,0% em relação ao valor rotulado (BRASIL, 2019).

Teste de dissolução

Neste estudo a metodologia preconizada para comprimidos foi adaptada para ser empregada na forma farmacêutica cápsula. Foi utilizado o meio de dissolução preparado com tampão fosfato pH 5,8 para um volume total de 900 mL. Aparelhagem constituída pelo aparato cesta, velocidade 50 rpm e tempo de 30 minutos. Após o tempo especificado, alíquota foi retirada do meio de dissolução, filtrada e diluída em tampão fosfato pH 5,8 até concentração de 5,55 $\mu\text{g}/\text{mL}$. As absorvâncias das soluções foram determinadas em 243 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero.

A quantidade de paracetamol dissolvida no meio de dissolução foi calculada a partir das leituras obtidas com a da solução de paracetamol padrão, preparada no mesmo solvente. Para comprimidos, a Farmacopeia Brasileira determina tolerância de, no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de paracetamol em 30 minutos (BRASIL, 2019). Esta mesma especificação foi adotada para a amostra em cápsulas.

Uniformidade de doses unitárias

O ensaio pode ser avaliado por dois métodos: Variação de Peso (VP) e Uniformidade de Conteúdo (UC). Para ambos, a farmacopeia recomenda selecionar 30 unidades e proceder

conforme descrito para as formas farmacêuticas enunciadas. Neste estudo adotou-se o método por VP pois, segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), a quantidade e proporção do fármaco em relação à forma farmacêutica é maior que 25 mg e 25%. A amostra cumpre o teste se o Valor de Aceitação (VA), calculado para as 10 primeiras unidades testadas for menor ou igual a L1. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, L1 é 15,0. Caso o valor seja maior, o teste deverá ser repetido com mais 20 unidades. A Tabela 1 apresenta dados para o cálculo do VA.

Tabela 1. Base para o cálculo do Valor de Aceitação.

Critérios para o cálculo do Valor de Aceitação (VA)	
Se $98,5\% \leq \text{média} \leq 101,5\%$:	$VA = k \times DP$
Se a média for $\leq 98,5\%$:	$VA = 98,5 - \text{média} + k \times DP$
Se a média for $\geq 101,5\%$:	$VA = \text{média} - 101,5 + k \times DP$
Limite superior e inferior (L):	$(1 + LI \times 0,01)M$; $(1 - LI \times 0,01)M$
Constante de aceitabilidade (k):	Se $n = 10 \rightarrow K = 2,4$ ou $n = 30 \rightarrow K = 2,0$
Valor de referência (M):	Se $98,5\% \leq \text{média} \leq 101,5\% \rightarrow M = \text{média}$; se a média $\leq 98,5\% \rightarrow M = 98,5\%$; se a média $\geq 101,5\% \rightarrow M = 101,5\%$

Fonte: Adaptado de Farmacopeia Brasileira (2019).

Contagem do número total de microrganismos mesofílicos

Segundo a Farmacopeia Brasileira, foram transferidos 10 g da amostra para 90 mL de solução tampão (diluição de 1/10). Volume de 0,1 mL desta solução foi transferida para a superfície de cada meio de cultura testado. Em sequência foi feita a semeadura pelo método de espalhamento em placa denominado *Spread-Plate*, com o auxílio da alça de *Drigalski*. As placas contendo ágar caseína-soja foram incubadas a $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante três a cinco dias e as placas contendo Ágar *Sabouraud*-dextrose a $22,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante cinco a sete dias para a determinação do número de microrganismos aeróbicos totais, bolores e leveduras (BRASIL, 2019).

A média aritmética das placas de cada meio foi utilizada para calcular o número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) por grama ou mL do produto. O ágar caseína-soja (TSA) é um meio de cultura não seletivo, favorável para o crescimento de diversas bactérias por ser um meio rico em triptona e peptona, fonte de carboidratos, lipídios e proteínas. O ágar *Sabouraud*-dextrose é um meio de cultura ligeiramente ácido, que inibe o crescimento de bactérias e de outros microrganismos, destinado a identificar fungos, mais especificamente leveduras na amostra (BRASIL, 2019).

O ágar *MacConkey* é meio de cultura seletivo, destinado ao crescimento de bactérias Gram negativas, contém lactose como fonte de carboidrato, sendo recomendado para realizar a investigação de microrganismos patogênicos (BRASIL, 2019).

O limite microbiano, segundo a Farmacopeia Brasileira (2019) para este produto, é cumprido se o resultado da contagem total de bactérias aeróbicas for inferior a 10^2 UFC/g ou mL e se for determinada a ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou qualquer microrganismo patogênico. A contagem total de fungos deve ser menor que 10^1 UFC/g ou mL.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

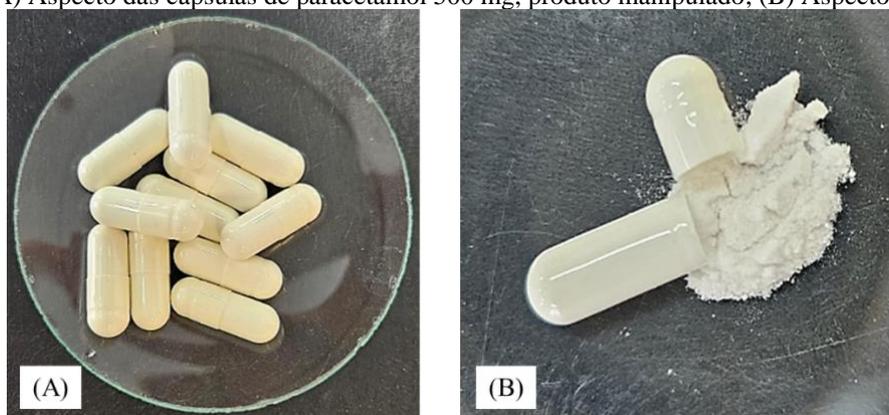
Embora as farmacopeias reconhecidas nacionalmente não apresentem monografias para o paracetamol em cápsulas produzido em farmácias de manipulação, este estudo permitiu

adaptações da metodologia preconizada para comprimidos para avaliar a qualidade do produto manipulado. Pesquisas nesta área também reportaram a importância do controle de qualidade de medicamentos magistrais na forma de cápsulas e destacaram algumas não conformidades nos ensaios de dissolução e uniformidade de conteúdo de doses unitárias (BULHOES; ANDENA; DIAS, 2011; SANT'ANNA; ROSA; DIAS, 2011; TESCAROLLO; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011).

Neste estudo, foi analisado um lote de cápsulas de paracetamol 500mg obtido de uma farmácia de manipulação. Na análise preliminar, foram observadas informações importantes impressas no rótulo do produto, incluindo a integridade das embalagens, nome do medicamento, nome do paciente, ordem de serviço, posologia, concentração, data de fabricação, data de validade, lote, nome do farmacêutico responsável, dados da farmácia e endereço e presença de desumidificador para maior conservação. Todas as descrições estavam em conformidade com as exigências da RDC n. 67/2007 para medicamentos manipulados (BRASIL, 2007).

A determinação do aspecto das cápsulas, embora não configure um ensaio farmacopeico, teve como objetivo verificar a uniformidade entre as unidades do mesmo lote e avaliar a possível presença de contaminantes físicos. As cápsulas analisadas apresentaram-se íntegras, de cor branca e opaca. O conteúdo era constituído por um pó homogêneo isento de partículas estranhas, portanto, de acordo com o esperado (Figura 1).

Figura 1. (A) Aspecto das cápsulas de paracetamol 500 mg, produto manipulado; (B) Aspecto do conteúdo.



Fonte: Próprios autores.

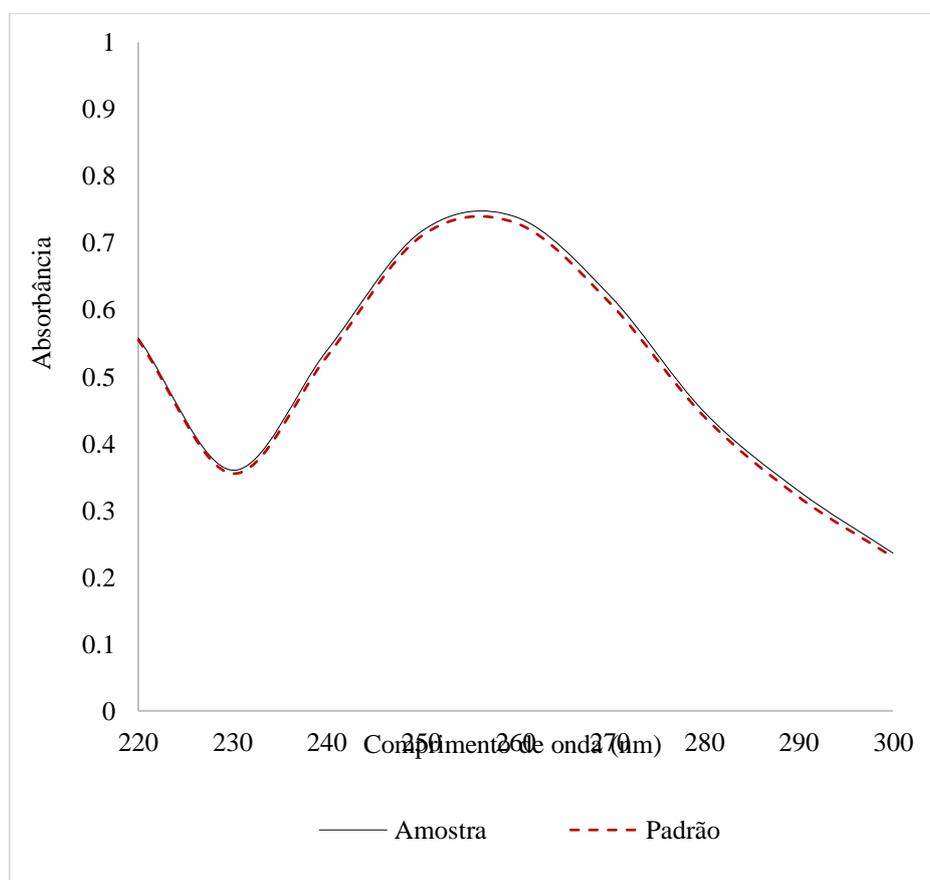
O ensaio de identidade tem por objetivo comprovar que o fármaco analisado realmente é a substância que deve ser. Para este trabalho, o teste de identidade foi adaptado do método descrito para o paracetamol, enquanto insumo farmacêutico ativo isolado, seguindo procedimentos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019). Este compêndio estabelece a espectroscopia no infravermelho, a espectrofotometria na região do ultravioleta ou uma reação química específica e recomenda a execução de, pelo menos, dois dos três ensaios descritos.

Um parâmetro importante na determinação da identidade é a seletividade, que se traduz pela capacidade do método em avaliar a substância de interesse mesmo na presença de componentes que podem interferir na sua identificação. (GIL, 2007; PAZINATO; BRAIBANTE; BRAIBANTE, et al., 2012; BRASIL, 2017; BRASIL, 2019; WU; LOMBARDO; ESERIAN, 2022). Neste estudo, de acordo com a disponibilidade de equipamentos, foram realizados os testes de identidade por espectrofotometria na região do ultravioleta e reação química com cloreto férrico.

De acordo com Wu e colaboradores (2022), a espectrofotometria na região do ultravioleta é um método muito utilizado na prática de identificação e doseamento de insumos farmacêuticos, principalmente devido seu baixo custo, facilidade de operação, robustez e versatilidade refletida nas várias possibilidades de aplicação. As determinações práticas dependem da concentração do analito, sua absorvidade molar, comprimento de onda para leitura e caminho óptico, como previsto pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

A Figura 2 apresenta a sobreposição dos espectros do paracetamol padrão e amostra, na concentração de 7,5 µg/mL, resultante do ensaio de identificação, com absorbância máxima em torno de 257 nm, comprovando a presença do paracetamol nas cápsulas.

Figura 2. Resultado do ensaio de identidade apresentando a sobreposição dos espectros de absorção do paracetamol padrão e amostra.



Fonte: Próprios autores.

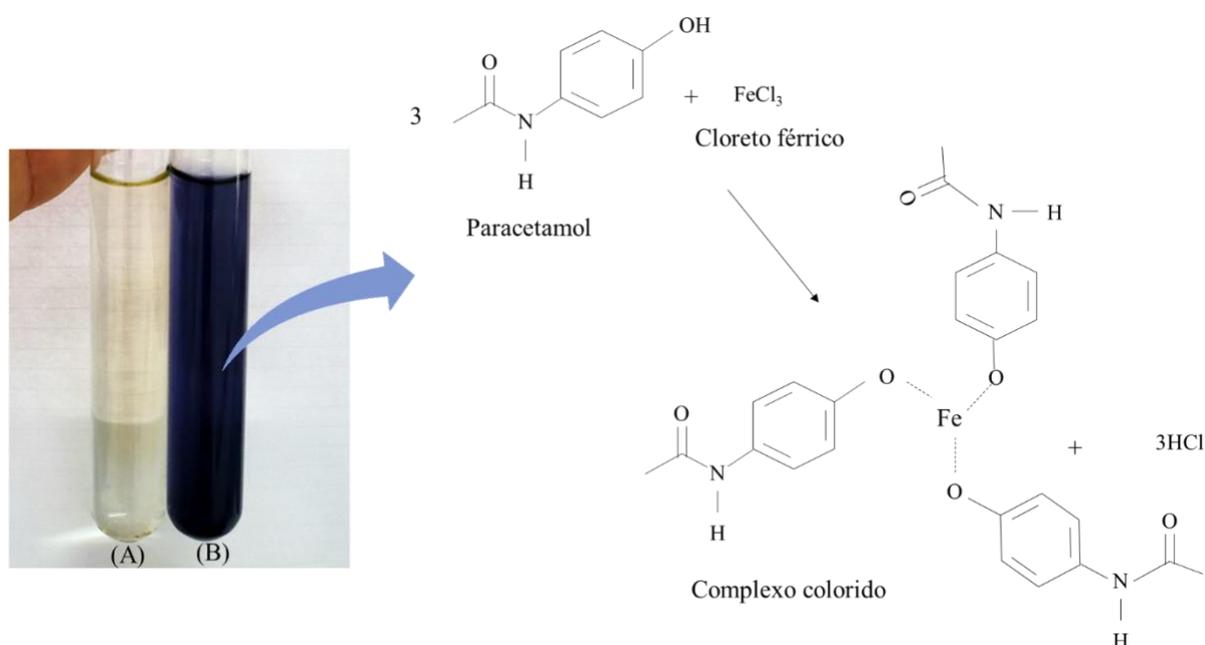
A Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) também preconiza os métodos clássicos para ensaios de identidade que são baseados em reações químicas de importantes grupos funcionais. Estes métodos apresentam custo reduzido e são fáceis de serem executados, mas possuem desvantagens em relação à seletividade. As reações envolvem principalmente a formação de compostos coloridos ou precipitados. Na fórmula estrutural do paracetamol, existem duas importantes funções orgânicas: os grupos amida e fenol.

Os fenóis, ao reagirem com cloreto férrico (FeCl_3), formam complexos coloridos; entretanto, essa reação pode ocorrer com todas as substâncias que apresentem o mesmo grupo fenólico, comprometendo a seletividade do teste. Por isso, recomenda-se fazer a contraprova com um método instrumental, como a espectroscopia no infravermelho, a espectrofotometria

ou ainda, a cromatografia a líquido de alta eficiência, por serem mais seletivos. Na reação de fenóis com FeCl_3 , a coloração do complexo formado varia do azul ao vermelho, dependendo do solvente (GIL, 2007; PAZINATO et al., 2012; BRASIL, 2019; WU; LOMBARDO; ESERIAN, 2022).

A Figura 3 apresenta a reação entre o paracetamol e o cloreto férrico formando um complexo colorido e o resultado positivo para o ensaio de identidade por reação química (PAZINATO et al., 2012; WU; LOMBARDO; ESERIAN, 2022).

Figura 3. (A) Reação entre o paracetamol e o cloreto férrico formando um complexo colorido; (B) Resultado positivo para o ensaio de identidade por reação química.



Fonte: Próprios autores.

O ensaio de peso-médio teve como objetivo determinar a média dos pesos individuais das amostras, a fim de verificar se as unidades do mesmo lote apresentavam uniformidade de peso. Este é um fator crítico para as farmácias de manipulação, uma vez que o procedimento farmacotécnico para obtenção das cápsulas, na maioria das vezes, acontece por meio de encapsuladora manual, aumentando a variabilidade do processo. De acordo com a especificação o limite permitido é de $\pm 7,5\%$ (BRASIL, 2019).

Conforme indicado na Tabela 2, a variação do peso das cápsulas cheias e seu conteúdo está acima do valor esperado. A média dos pesos individuais do conteúdo das cápsulas foi de 0,5348 mg, com uma variação de 10,9387%, excedendo o limite permitido. Isso sugere que o processo de encapsulação precisa ser revisado. A adoção de medidas corretivas e preventivas, como a calibração regular dos encapsuladores e o treinamento contínuo dos operadores, é essencial para evitar a reincidência deste desvio. A falta de uniformidade no peso das cápsulas pode impactar diretamente na eficácia do medicamento, uma vez que doses inconsistentes podem resultar em subdosagem ou superdosagem, afetando a resposta terapêutica do paciente. Estudos indicam que a precisão no processo de encapsulação manual pode ser melhorada com a utilização de técnicas padronizadas e a implementação de controles rigorosos de qualidade

(BULHOES; ANDENA; DIAS, 2011; SANT'ANNA; ROSA; DIAS, 2011; TESCAROLLO; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011).

Tabela 2. Valores dos pesos médios das amostras de cápsulas manipuladas contendo paracetamol 500 mg

Resultados	Amostras		
	Cápsulas cheias	Cápsulas vazias	Conteúdo
Peso médio (g)	0,6758	0,1410	0,5348
DP	0,0606	0,0048	0,0585
DPR (%)	8,9611	3,3777	10,9387

Legenda: DP: Desvio-Padrão; DPR: Desvio-Padrão Relativo. Variação Média Permitida 7,5%. **Fonte:** Próprios autores.

O ensaio de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do mesmo lote são submetidas ao teste. A Farmacopeia Brasileira preconiza que, após 45 minutos, as cápsulas devem estar totalmente desintegradas (BRASIL, 2019). No ensaio, as cápsulas de paracetamol apresentaram resultados satisfatórios, com o tempo máximo de desintegração de apenas 7 minutos, em conformidade com os critérios farmacopeicos e dados apontados em estudo semelhante (DIAS, et al, 2012). O doseamento envolve a determinação quantitativa e tem como objetivo verificar se a amostra atende ao especificado em termos de teor (%). Os resultados permaneceram dentro dos parâmetros farmacopeicos, com teor variando entre 95% e 105% (BRASIL, 2019). Por exemplo, a amostra apresentou um teor de 95,67% com desvio padrão relativo de 1,70%. Esses resultados são consistentes com as expectativas de que os pacientes recebam a dose correta para um efeito terapêutico esperado (Tabela 3).

Tabela 3 Resultados da determinação do teor das amostras de cápsulas de paracetamol 500mg.

Teste	Teor (%)
	Amostra
1	95,40
2	97,41
3	94,20
Média	95,67
DP	1,62
DPR (%)	1,70

Legenda: DP: Desvio-Padrão; DPR: Desvio-Padrão Relativo. Variação Permitida de, no mínimo, 950,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada. **Fonte:** Próprios autores.

O teste de dissolução permite a quantificação do fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica, por unidade de tempo, em condições padronizadas de temperatura, agitação, meio e interface sólido/líquido. Os resultados do ensaio estão ilustrados na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados no teste de dissolução das amostras de cápsulas de paracetamol 500mg.

Cubas	% de dissolução*
	Amostra A
1	105,8
2	99,8
3	98,7
4	99,7
5	96,5
6	94,8
Média	99,2
DP	3,8

DPR (%)

3,8

Legenda: DP: Desvio-Padrão; DPR: Desvio-Padrão Relativo. * Teste de dissolução: Estágio 1. **Fonte:** Próprios autores.

Conforme Tabela 4, todas as unidades se apresentaram dentro dos parâmetros especificados; segundo a Farmacopeia Brasileira, a tolerância permitida da taxa de liberação do fármaco (Q%) é de 80%, com uma margem de $\pm 5\%$ (BRASIL, 2019). Conforme observado, as cápsulas de paracetamol foram aprovadas no ensaio de dissolução na Etapa 1, liberando 99,2% do fármaco após 30 minutos.

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter a quantidade do componente ativo o mais próximo possível da quantidade declarada. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, o teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL, 2019). Para este trabalho, optou-se pelo método de Variação de Peso. Os resultados obtidos (Tabela 5) permitiram determinar o Valor de Aceitação (VA = 42,8), que para o ensaio foi superior a 15. Contudo, as amostras permaneceram fora dos limites especificados, M ($1 \pm 0,15$) (Tabela 5), o que pode indicar a necessidade de revisão no processo de manipulação.

Um ponto a ser discutido neste estudo é que, no método por VP, foram calculadas as estimativas da quantidade do IFA em cada dose unitária, ou seja, em cada cápsula testada, os resultados foram expressos em termos percentuais considerando o valor declarado. As estimativas foram obtidas pelo resultado do ensaio de doseamento, peso-médio e peso individual das unidades testadas. Ainda é importante destacar que, ao produzir, comprimidos, cápsulas ou outra forma farmacêutica é relevante considerar a concentração do IFA, esta deve estar próxima da quantidade declarada, pois variações podem impactar a eficácia terapêutica e a segurança do paciente (ROESCH; VOLPATO, 2013).

Tabela 5. Resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose pelo método Variação de Peso das cápsulas de paracetamol 500 mg.

Cápsulas testadas (n)	Amostra	
	Conteúdo das cápsulas (mg)	Teor estimado (%)
1	573,30	100,20
2	566,10	98,90
3	562,40	98,30
4	554,30	96,90
5	546,30	95,50
6	544,00	95,10
7	537,90	94,00
8	532,60	93,10
9	532,10	93,00
10	522,00	91,20
Média	547,10	95,62
Desvio-Padrão	16,65	2,91
Desvio-Padrão Relativo (%)	3,04	3,04
Valor de Aceitação	42,8	

Cálculo efetuado a partir da Farmacopeia Brasileira. Valor de Aceitação permitido para o teste de 10 unidades VA < 15. **Fonte:** Próprios autores.

A contagem de microrganismos foi realizada para avaliar uma possível contaminação microbiana. Placas de ágar foram inoculadas com a amostra e incubadas para verificar o crescimento de microrganismos Segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), o ágar caseína-soja permite o crescimento de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, a ausência

de crescimento nesse meio descartou a possibilidade de contaminação por *Staphylococcus aureus*, uma vez que esta é uma bactéria Gram-positiva, bem como a contaminação por bactérias Gram-negativas. O ágar *MacConkey* foi utilizado para investigar a presença de microrganismos patogênicos, caso houvesse crescimento, isso seria indicativo da presença de bactérias Gram-negativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, que pertence a esse grupo. Por fim, a ausência de crescimento em ágar *Sabouraud* demonstrou que não houve contaminação por fungos. Ao analisar o resultado do controle de qualidade microbiológico em Ágar caseína-soja, Ágar-*Sabouraud* e Ágar *MacConkey*, foi possível concluir que não houve crescimento de microrganismos.

Os resultados dos ensaios de integridade da embalagem, aspecto, identidade, desintegração, dissolução e segurança biológica, mostraram-se dentro das especificações, com exceção dos testes peso-médio e uniformidade de doses unitárias por VP. Isso pode caracterizar um importante desvio de qualidade das cápsulas de paracetamol, uma vez que pode comprometer a eficácia terapêutica estabelecida pela clínica. Mesmo com estes dados, seria necessário analisar um número maior de amostras para fortalecer a conclusão.

Estudos anteriores indicam que o problema da uniformidade de peso e de conteúdo pode ser recorrente nas farmácias de manipulação (BULHOES; ANDENA; DIAS, 2011; SANT'ANNA; ROSA; DIAS, 2011; TESCAROLLO; ALMEIDA; CARRIEIRO, 2011). Para evitar tais desvios de qualidade, é importante seguir diretrizes específicas preconizadas nas Boas Práticas de Manipulação de Farmácias (BPMF), a fim de garantir produtos de alta qualidade e seguros para os pacientes. Recomendam-se ações como a realização de auditorias regulares e o treinamento contínuo de pessoal para minimizar a variabilidade no processo de manipulação. Quanto aos ensaios quantitativos empregados neste estudo, por terem sido adaptados das técnicas descritas na Farmacopeia Brasileira, a RDC n. 166/2017 determina que os mesmos sejam validados (BRASIL, 2017).

CONCLUSÃO

A avaliação da qualidade das cápsulas de paracetamol produzidas em farmácias de manipulação visa garantir a segurança e eficácia dos medicamentos oferecidos aos pacientes. Este estudo demonstrou que, apesar de a maioria dos ensaios, como a integridade da embalagem, aspecto, identidade, desintegração, dissolução, doseamento e contagem de microrganismos, atenderem às especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira, os testes de peso-médio e uniformidade de doses unitárias apresentaram desvios importantes. Esses resultados indicam a necessidade de uma revisão da técnica de encapsulação. A implementação de medidas preconizadas nas Boas Práticas de Manipulação de Farmácias (BPMF), pode minimizar a variabilidade do processo e garantir a qualidade dos produtos manipulados. Como complementação a esse estudo, são sugeridas novas investigações que envolvam um número maior de amostras, além disso, recomenda-se que os métodos analíticos sejam validados de acordo com as diretrizes da RDC n. 166/2017, para fortalecer a confiabilidade dos dados obtidos. O controle de qualidade em farmácias de manipulação corresponde a um requisito fundamental que deve ser constantemente aprimorado para atender às demandas de um setor que prioriza a segurança e eficácia dos tratamentos medicamentosos.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A. S. et al. Avaliação comparativa de diferentes medicamentos genéricos e similar à base de paracetamol 750 mg comercialmente disponíveis em Pernambuco. **Epitaya E-books**, v. 1, n. 42, p. 09-20, 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 2ª ed. Brasília: Anvisa, 2021. 217p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 166 de 25 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Brasília: Anvisa, 2017. n.p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 511 de 27 de maio de 2021. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. Brasília: Anvisa, 2021. n.p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 6ª ed. volumes 1 e 2. Brasília: Anvisa, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 67 de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Brasília: Anvisa, 2007. n.p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2ª.ed. Brasília: Anvisa, 2012, 224p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 181 p.

BULHOES, G.P.; ANDENA, M.B.; DIAS, I. L. T. Avaliação da uniformidade de conteúdo de cápsulas de ácido mefenâmico produzidas em pequena escala. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 3, n. 6, p. 15-31, 2011. Disponível em: <https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/view/931/820>. Acesso em: 15 jun. 2024.

CHAVDA, H.; PATEL, C.; ANAND, I. Biopharmaceutics Classification System. **Systematic reviews in pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 62, 2010.

DIAS, I. L. T, et al. Desenvolvimento tecnológico de cápsulas contendo paracetamol granulado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 9, n. 4, p. 19, 2012. DOI: 10.5216/ref.v9i4.16694. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/16694>. Acesso em: 10 ago. 2024.

FERREIRA A.O.; BRANDÃO M. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 5ª ed., São Paulo: Pharmabooks Editora, 2018.

GENARO, A.R. **Remington - A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20^a ed., Guanabara Koogan, 2004.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2^a. Ed., São Paulo: Pharmabooks, 2007, 485 p.

JONES, B.E. Hard capsules. In: AULTON, M.E.; TAYLOR, K.(ed.). **Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines**. Elsevier Health Sciences, p. 583-596, 2013.

MATOS, I. et al. Padronização do tempo de homogeneização na produção de cápsulas magistrais. **Scientia Plena**, v. 15, n. 2, 2019.

NCBI. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Acetaminophen, CID 1983. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983>>. Acesso em: 15 jun. 2024.

PAZINATO, M. S.; BRAIBANTE, H.T.S.; BRAIBANTE, M.E.F.; TREVISAN, M.C.; SILVA, G.S. Uma abordagem diferenciada para o ensino de funções orgânicas através da temática medicamentos. **Química Nova na Escola**, v. 34, n. 1, p. 21-25, 2012.

ROESCH, G. C.; VOLPATO, N. M. A harmonização da avaliação farmacopeica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 22, n. 1/4, p. 3-15, 2013.

SANT'ANNA, V.R.; ROSA, P. C.P.; DIAS, I.L.T. Desenvolvimento farmacotécnico de cápsulas de sinvastatina. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 3, n. 6, p. 2-14, 2011. Disponível em: <https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/view/930>. Acesso em: 15 jun. 2024.

SILVA, L. O.; SILVA, R. Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogi Guaçu, SP. **FOCO: Caderno de estudos e pesquisas**, n. 7, 2016.

TESCAROLLO, I. L. Avaliação da qualidade de soluções orais de paracetamol. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 3, n. 1, p. 28–36, 2020. DOI: 10.24933/rep.v3i1.189. Disponível em: <https://ensaiospioneiros.usf.edu.br/ensaios/article/view/189>. Acesso em: 17 jun. 2024.

TESCAROLLO, I.L.; ALMEIDA, R.L.B.; CARRIEIRO, E.F. Avaliação da qualidade de cápsulas de amoxicilina produzidas em farmácias magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 4, p. 14-14, 2011. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/16617>. Acesso em: 15 jun. 2024.

TÓTOLI, E.; STAIN, S.N. Verificação da Qualidade Microbiológica de Medicamentos Contendo Paracetamol Encontrados em Algumas Residências de Américo Brasileiro/Sp. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 14, n. 2, p. 37-49, 2011.

USP. United States Pharmacopeia, 29. National Formulary, 24. Acetaminophen. 2005.
Disponível em: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m150.html. Acesso em:
01 de junho de 2024.

WU, J. Y.D.; LOMBARDO, M.; ESERIAN, J. K. Ensaio de identificação de paracetamol:
uma jornada através de diferentes técnicas analíticas. **Brazilian Journal of Health and
Pharmacy**, v. 4, n. 3, 2022.

Recebido em: 17/09/2024.

Publicado em: 05/12/2024.