

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE SACHÊS EFERVESCENTES MAGISTRAIS

PHYSICO CHEMICAL TEST WITH MASTERLLY EFFERVESCENT SACHETS

¹CASAGRANDE, J.H.; ²RODRIGUES, B.G.; PAULETI, V.A.F.; ³FERREIRA, V.C.; ⁴GEMEINDER, A.C.S.; ⁵GEMEINDER, J.L.P.

¹⁻⁵Curso de Farmácia –Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

Segundo dados fornecidos pela Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), o mercado de medicamentos manipulados vem crescendo significativamente nos últimos anos. O controle de qualidade tem um papel fundamental em todas as etapas da produção de um medicamento para garantir que a efetividade dos fármacos. A análise apropriada das matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto acabado, associado ao controle dos processos de produção, é essencial para garantir que o medicamento seja eficaz e seguro. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo usar a vitamina C efervescente e determinar os parâmetros estabelecidos nas boas práticas de manipulação. As amostras foram submetidas a testes como características organolépticas, teste de efervescência, determinação de peso médio, determinação do pH, avaliação da rotulagem. Os resultados mostraram-se adequados às especificações farmacopeicas e somente a avaliação de rotulagem não se encontrava de acordo com a legislação. Conclui-se que, de forma geral as farmácias magistrais se preocupam em cumprir as especificações exigidas, com ressalvas, produzindo um produto adequado para o uso terapêutico.

Palavras-chave: Vitamina C. Controle de Qualidade. Efervescência. Sachês. Farmácia Magistral

ABSTRACT

According to the National Association of Magistral Pharmacist (ANFARMAG), the market of compounded drugs has grown significantly in recent years. The quality control is important in all stages of the medicine's production for ensuring the effectiveness of the drugs. The correct analysis of raw materials, intermediate products and the finished product, associated with the control of production processes, it is essential to ensure that the drug is effective and safe. Thus, this study aims to use vitamin C effervescent and determine the parameters established in good handling practices. The samples were subjected to organoleptic tests such as, effervescence test, average weight determination, determination of pH, assessment of labeling. The results were adequate to pharmacopoeia specifications and only the evaluation of labeling was not in accordance with the law. We conclude that, in general the pharmacies care to meet the required specifications, with caveats, producing a product suitable for therapeutic use.

Keywords: Vitamin C. Quality Control. Effervescence. Sachets. Magistral Pharmacy

INTRODUÇÃO

Após a segunda guerra mundial, com o estabelecimento das primeiras indústrias farmacêuticas no Brasil, a manipulação de medicamentos foi perdendo terreno, restringindo-se aos ambientes hospitalares e a algumas poucas farmácias. A partir da década de 70, houve o ressurgimento, comum crescimento vertiginoso, com significativo aumento em todo o país do número de farmácias de manipulação (FERNANDES, MUNICH, CUNHA, 2011).

As farmácias magistrais representam significativa parcela do mercado brasileiro de medicamentos. É necessária uma seleção criteriosa de princípios ativos

e da dose para obter a eficácia terapêutica desejada. Além disso, a farmácia magistral busca trabalhar em parceria com os médicos, ao oferecer informações pertinentes de cada fármaco. A fórmula magistral valoriza o médico que a prescreve, melhora a relação médico-paciente e permite um equilíbrio da fórmula para o paciente que, como pessoa única e individual em sua sintomatologia, nem sempre se adapta a formulações já estabelecidas (BONFILIO et al., 2011).

Atualmente com a implantação da ANVISA, intensificou-se a importância não só da otimização dos procedimentos operacionais como também os aspectos de controle da qualidade da matéria prima ao produto acabado (MIGUEL et al., 2002).

O aumento do número de medicamentos manipulados no Brasil resultou em maior preocupação com a qualidade destes produtos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, em 19 de abril de 2000, a primeira regulamentação específica para este setor, a RDC nº 33. Esta resolução instituiu as boas práticas de manipulação em farmácias e propiciou significativas evoluções quanto à qualidade dos produtos magistrais (BONFILIO et al., 2011).

Apesar das vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, são inúmeros os obstáculos que dificultam o crescimento do setor, sendo o maior deles a falta de credibilidade do produto pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade (SANT'ANNA, ROSA, DIAS, 2011).

Os requisitos mínimos para a manipulação de medicamentos, porém, são estabelecidos pela RDC Nº 67/2007 que abrange questões relacionadas às instalações, equipamentos, recursos humanos, aquisição e controle de qualidade da matéria-prima. Traz ainda as exigências para armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das formulações e atenção farmacêutica aos usuários. Com relação ao controle de qualidade dos produtos manipulados, a farmácia tem por obrigação submeter todas as matérias-primas, e por amostragem os produtos acabados, aos testes exigidos (BONFILIO et al., 2001).

A fórmula efervescente é uma forma farmacêutica que contém componentes que liberam rapidamente dióxido de carbono quando em contato com a água, através da reação entre um ácido com um carbonato ou bicarbonato. A reação do ácido com o carbonato produz o sal do ácido, água e libera CO₂ para a solução, formando borbulhas. Em princípio, qualquer ácido poderia produzir efervescência, mas, na

prática, opta-se pelo uso de ácido cítrico, tartárico ou uma mistura de ambos (PALUDETTI, GAMA, 2007).

Segundo Dordio (2012), durante todo o séc. XX as misturas efervescentes mantiveram uma popularidade relativamente estável devido, sobretudo a dois fatores: a facilidade de se prepararem e administrarem e também, o fato de permitirem mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos, devido à formação de CO₂.

Já no séc. XXI, e nos EUA, o número de fórmulas efervescentes tem vindo a crescer, quer a nível da Indústria Farmacêutica, bem como a nível da Indústria dos Nutracêuticos, uma vez que estas indústrias encontram aqui uma forma de aumentar as suas cotas de mercado, sobretudo a nível dos suplementos alimentares (ex.: vitaminas) e dos medicamentos de venda livre (DORDIO, 2012).

Quando se manipulam medicamentos efervescentes, um dos problemas mais comuns é o que podemos denominar de “efeito travesseiro”. Na verdade, o efeito travesseiro decorre da formação de gás no interior do material de acondicionamento; essa formação de gás decorre de reações químicas provenientes da reação química responsável pela efervescência (PALUDETTI, GAMA, 2007).

Felizmente, já existem embalagens compostas por um laminado de alumínio plastificado, geralmente com PVC. Esta embalagem permite a proteção completa do pó acondicionado e garante a estabilidade física do medicamento (PALUDETTI, GAMA, 2007).

A cerca do exposto, o objetivo deste trabalho é avaliar as características físicas do conteúdo pós efervescentes de sachês preparados magistralmente.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Foram adquiridas quatro amostras com 30 sachês do medicamento vitamina C (ácido ascórbico) efervescente, nas farmácias magistrais da cidade de Santa Cruz do Rio Pardo – SP.

Aspecto

Foi verificada a instabilidade do produto durante o prazo de validade, sendo a umidade o principal problema na manipulação de efervescentes, devido à reação de

efervescência que se inicia no interior do material, produzindo o gás que causa o inchaço do saquinho.

Teste de efervescência

Na análise da efervescência foi colocada uma dose unitária do pó efervescente em um béquer contendo 100 mL de água na temperatura de 9°C, 25°C e 98°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), em momentos diferentes. O teste foi aplicado segundo a Farmacopeia Portuguesa (1962), que devem ser liberadas bolhas de gás e quando o desprendimento gasoso terminar, os grânulos deverão estar desagregados e dissolvidos ou dispersos na água em menos de cinco minutos. O teste foi realizado em triplicata e os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos.

Determinação de peso médio

O teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição). As pesagens são feitas em balanças de sensibilidade adequada. (BRASIL, 2010)

Em contraposição aos produtos com dose individual, as divergências de peso do conteúdo são determinadas a partir da quantidade nominal de enchimento. Deste modo obtêm-se informações sobre a homogeneidade do envase.

Foram pesados 10 sachês de cada farmácia, sendo utilizada uma balança analítica acoplada a um processador estatístico, obtendo assim peso unitário dos saches, peso médio e desvio padrão.

Para pós para reconstituição (uso oral) com peso igual ou superior a 300 mg não pode ultrapassar $\pm 7,5\%$. O teste de peso médio e uniformidade de peso foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos (BRASIL, 2010).

Determinação do pH

O valor de pH é definido como a medida da atividade do íon hidrogênio de uma solução (BRASIL, 2010).

A análise do pH foi conduzida utilizando um pHmetro. Foram usadas três amostras para as temperaturas 9°C, 25°C e 98°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), para cada farmácia. Foram dissolvidos 100mL de água para cada amostra em um béquer, que recobriu todo bulbo do eletrodo. O eletrodo era lavado entre cada amostra usando água destilada. Aguardando 3 minutos para cada leitura.

Rotulagem

Verificou-se se o rótulo do medicamento manipulado apresentava todas as informações necessárias conforme RDC 67/07 e apresentou: nome do prescritor; nome do paciente; número de registro da formulação no Livro de Receituário; data de manipulação; prazo de validade; componentes da formulação com respectivas quantidades; número de unidades; peso ou volume contido; posologia; identificação da farmácia; C.N.P.J (Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica); endereço completo; nome do farmacêutico responsável e CRF (Conselho Regional de Farmácia), conforme orientações das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais (BRASIL, 2007).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspecto

O objetivo da operação de mistura de pós é criar um produto com distribuição homogênea dos constituintes da formulação o que é essencial para obtenção de doses em diferentes formas farmacêuticas (THOMPSON, 2006).

A partir da avaliação das características organolépticas das formulações foram estabelecidas as especificações para o produto. As avaliações das formulações antes da reconstituição do sachê se apresentaram homogêneas, de cor branca à alaranjada. Após a reconstituição em 100 mL de água, as soluções se apresentaram homogêneas, isentas de partículas em suspensão.

A solução caracterizou-se como límpida e de coloração transparente à alaranjado.

Teste de efervescência

Na análise da efervescência foi colocada uma dose de pó efervescente em um béquer contendo 100 mL de água. Segundo a Farmacopéia Portuguesa (2005), devem ser liberadas bolhas de gás e quando o desprendimento gasoso terminar, os

grânulos deverão estar desagregados e dissolvidos ou dispersos na água em menos de cinco minutos, Tabela 1.

Tabela 1. Tempo de efervescência em diferentes temperaturas

AMOSTRA	9°C (±2°)	25°C (±2°)	98°C (±2°)
Farmácia 1	15,6	11,10	8,30
Farmácia 2	16,36	17,18	9,67
Farmácia 3	22,86	26,27	17,80
Farmácia 4	16,41	12,73	11,90

No béquer com água quente a reação foi mais rápida. A temperatura é uma medida da energia cinética média das partículas. Quanto maior a temperatura, maior a agitação das partículas e maior a chance de que ocorra interação entre elas. Assim, as moléculas de água têm maior agitação quando a temperatura está elevada.

Técnica da determinação de peso

O peso médio dos conteúdos não pode ser inferior ao peso declarado e o peso individual de nenhuma das unidades testadas pode se inferior à porcentagem indicada na Tabela 2, de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas em doses múltiplas.

Tabela 2. Especificação de peso médio

Formas Farmacêuticas em doses múltiplas	Peso Declarado	Porcentagem mínima em relação ao peso declarado
Granulados, pós, géis, cremes e pomadas	Até 60 g	90,0%
	Acima de 60 g e até 150 g	92,5%
	Acima de 150,0	95,0%

Fonte: BRASIL, 2010

Para todas as formas farmacêuticas sólidas preparadas, quando for realizado o ensaio do peso médio, devem ser calculados também, o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio (ALVES et al., 2009).

O peso garante ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento.

Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, uma vez que geram menor ou maior dosagem, assim o teste de peso serve para verificar estas diferenças, indicadas na Figura 1 e Tabela 3.

Figura 1. Avaliação da média dos pesos individuais das amostras

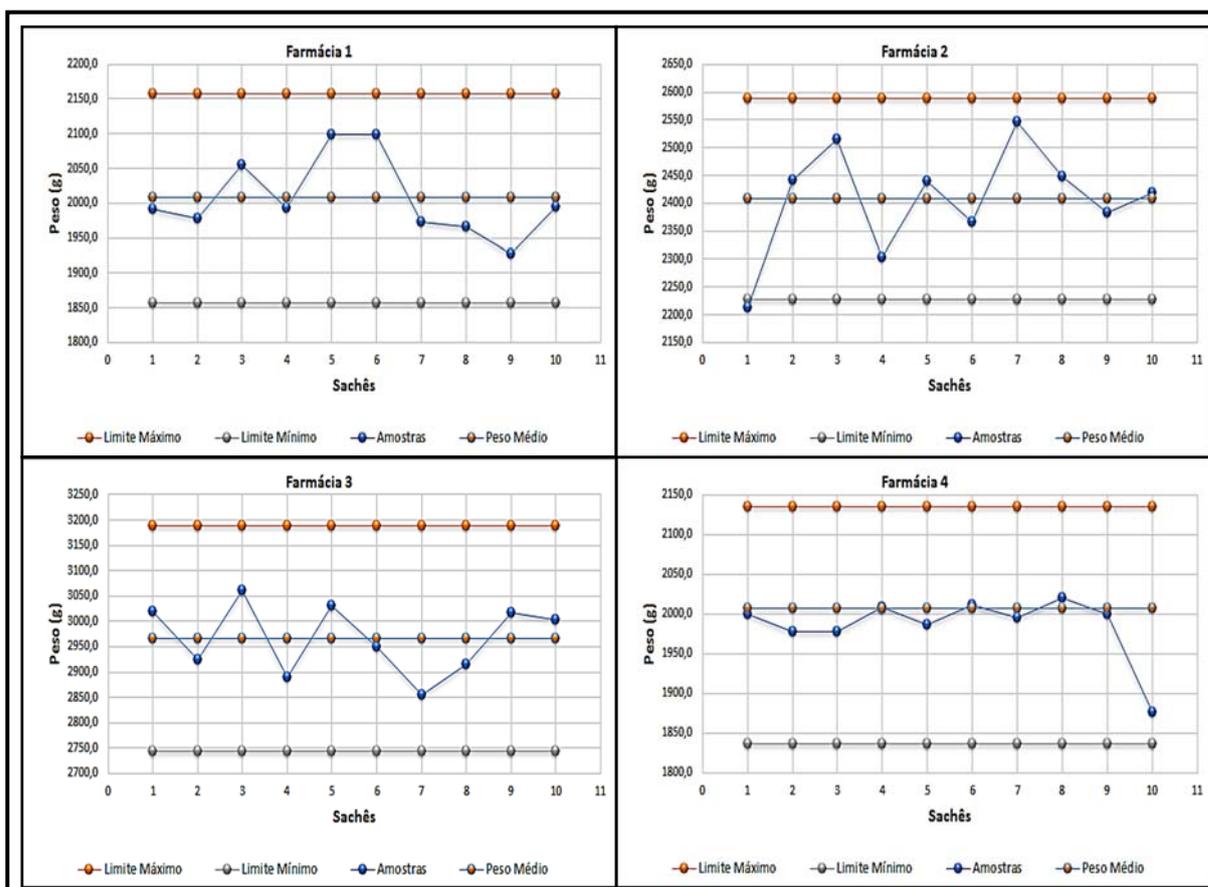


Tabela 3. Resultados do controle de peso médio

	Farmácia 1 (n=10)	Farmácia 2 (n=10)	Farmácia 3 (n=10)	Farmácia 4 (n=10)
Peso Médio (g)	2,0073	2,4072	2,9668	1,9854
VPMP (%)	± 7,5	±7,5	± 7,5	± 7,5
LI (g)	1,8567	2,2266	2,7442	1,8364
LS (g)	2,1578	2,5877	3,1893	2,1343
DP	5,75	9,77	6,85	4,09

Legenda: VPMP (%) = Variação do Peso Médio Permitido; LS (g) = Limite Superior Permitido; LI (g) = Limite Inferior Permitido; DP = Desvio Padrão.

Esses dados sugerem que, quanto maior a quantidade de fármaco manipulado, mais difícil se torna o processo de homogeneização entre o princípio

ativo e os excipientes, e que perdas de material durante a mistura, moagem e enchimento são mais representativos quanto se manipulam pequenas quantidades.

Silva & Silva (2014) recomenda ainda o uso de indicadores estatísticos, como o Desvio Padrão (DP) e o Coeficiente de Variação (CV), uma vez que estes podem ser empregados como indicadores de precisão nos processos produtivos. Recomenda-se o uso destas estatísticas para um aumento da segurança dos processos elaborados pelo estabelecimento magistral.

Outros estudos revelam que esses três parâmetros estatísticos permitem uma avaliação mais apurada da qualidade do produto. Os quais, na prática, revelam que quanto menor o desvio padrão, mais homogêneos apresentam-se os dados (POZZA, KHALIL, MAINARDES, 2009).

De acordo com Brasil (2010), a variação do peso permitido é de 7,5%, e analisando os gráficos da Figura 1, bem como os resultados da Tabela 1 pode-se observar que todas as amostras analisadas se encontram dentro do padrão de qualidade estabelecido, sendo que os limites de variação não excederam o permitido.

Determinação do pH

Por fim na avaliação do pH, Tabela 4, foi obtida uma média de 3,7. Assim, todas as amostras apresentaram um intervalo dentro dos valores aceitáveis na literatura, que preconiza valores abaixo de 5.4, proporcionando assim um meio adequado para não degradação do fármaco (CHAVES NETO et al., 2016).

De acordo com a literatura a estabilidade máxima do ácido ascórbico em soluções é com pH até 5.4 (SUPP, 2012).

Tabela 4. pH em diferentes temperaturas

AMOSTRA	9°C ($\pm 2^\circ$)	25°C ($\pm 2^\circ$)	98°C ($\pm 2^\circ$)
Farmácia 1	4,58	4,32	3,51
Farmácia 2	3,60	3,62	3,36
Farmácia 3	3,67	3,51	3,13
Farmácia 4	4,06	3,59	3,33

A verificação do pH da solução formada é fundamental, pois a reação entre os ácidos orgânicos e os bicarbonatos geram um pH ao meio que pode ser nocivo a

saúde ou degradar o fármaco. As soluções de ácido ascórbico apresentam máxima estabilidade de pH 5,4 (HANDBOOK, 2003).

Uma propriedade química única de comprimidos efervescentes, é o pH da solução gerada quando o comprimido se dissolve, devido à natureza dos componentes do sistema efervescente. A grande variação no pH da solução entre comprimidos é indicativa de uma mistura não homogênea, devido a esta propriedade, de possível variação do pH da solução ser perigoso o uso do medicamento, o teste do pH se faz necessário (LIEBERMAN, LACHMAN, SCHWARTZ, 1990).

Rotulagem

As informações de rotulagem são fundamentais para promover o uso racional de medicamentos, por isso devem ser corretas para atender minimamente ao determinado na legislação.

Tabela 5. Resultados análise de rótulo

	Farm. 1	Farm. 2	Farm. 3	Farm. 4
Nome Prescritor	NC	NC	NC	NC
Nome Paciente	INC	C	C	C
Número de Registro da Formulação	C	C	C	C
Data da Manipulação	C	C	C	C
Prazo de Validade	C	C	C	C
Componentes da Formulação	C	C	C	C
Número de Unidade	C	C	C	C
Peso/ Volume	NC	NC	NC	NC
Posologia	NC	C	NC	NC
Identificação da Farmácia	C	C	C	C
CNPJ	C	C	C	C
Endereço Completo	C	C	C	C
Nome Farmacêutico Responsável	C	C	C	C
Número do CRF	C	C	C	C

Legenda: Farm. = Farmácia, NC = Não Consta, C = Consta, INC = Incompleto.

Os medicamentos devem ser de origem conhecida, de boa qualidade, utilizados sob orientação médica e posologia prescrita (YANO et al., 2011).

Conforme resultados apresentados na Tabela 5, todas as quatro amostras de rótulos de medicamentos manipulados estavam em desacordo com as legislações específicas, evidenciando que, apesar de haver disposições a serem seguidas, a legislação nem sempre tem sido observada nas farmácias de manipulação.

Produtos encontrados com desvios da qualidade quanto aos dizeres dos rótulos de medicamentos manipulados acabam gerando dúvidas quanto à qualidade e segurança de seus conteúdos (YANO et al., 2011).

CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos, verifica-se que as amostras aqui analisadas, apresentaram-se dentro dos padrões farmacopeicos exigidos para medicamentos de forma farmacêutica efervescente, porém, a formulação caracterizou-se por alto teor higroscópico.

Conclui-se que, de forma geral as farmácias magistrais se preocupam em cumprir as especificações exigidas, produzindo um produto adequado para o uso terapêutico.

REFERÊNCIAS

ALVES, A.P. et al. Avaliação das boas práticas de manipulação nas farmácias com manipulação de Cuiabá e Várzea Grande, Estado de Mato Grosso. **Rev. Bras. Farm.**, v.90, n.1, p.75-80, 2009.

BONFILIO, R. et al. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.34, n.3, p.653, 2011.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010, 1448p.

BRASIL. **Resolução RDC nº 67 de 08 de Outubro de 2007**. Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancado_paciente/documentos/rdcs/RDC%20N%C2%BA%2067-2007.pdf> Acesso em: 15 de maio 2016.

CHAVES NETO, M.C. et al. Análise físico química de comprimidos efervescentes com vitamina c. **Mostra Científica da Farmácia**, v.2, n.1, 2016.

DORDIO, H.C.P. **Formas Farmacêuticas Efervescentes - Uma Abordagem Alternativa**. 2012. 91f. Dissertação (Mestrado Farmacotécnica Avançada) - Faculdade de Farmácia - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2012.

FARMACOPEIA PORTUGUESA, 8.ed. Lisboa: Comissão da Farmacopeia Portuguesa, 2005, 3175p.

FERNANDES, A.M.; MUNICH, D.G.; CUNHA, F. Sistema inteligente para determinação de fórmulas de medicamentos em farmácias de manipulação. **VIII Simpósio de Excelência em Gestão e Tecnologia**, 2011.

HANDBOOK of pharmaceutical excipients. 4.ed London: PhP, 2003. 776p.

LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. (Editor). Pharmaceutical dosage forms. 2.ed New York, USA: Marcel Dekker, 1990. 2.v.

MIGUEL, M.D. et al. O cotidiano das farmácias de manipulação. **Visão Acadêmica**, v.3, n.2, p.103-108, 2002.

PALUDETTI, L.A.; GAMA, R.M. Medicamentos Efervescentes. **Rx**, v.3, n.2, p.18-22, 2007.

POZZA, V.M.; KHALIL, N M.; MAINARDES, R.M. Controle de Qualidade de cápsulas de chá verde manipuladas no município de Francisco Beltrão (PR). **Revista Salus-Guarapuava (PR)**, v.3, n.1, p.15-22, 2010.

SANT'ANNA, W.R.; ROSA, P.C.P; DIAS, I.L.T. Pharmaceutical development of simvastatin capsules. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v.3, n.6, 2011.

SILVA, L.O.; SILVA, R.L. Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipulada em farmácias da cidade de Mogi Guaçu, SP. **FOCO: Caderno de estudos e pesquisas**. v.5, n.7, p.41-60, 2014.

SUPP, A. D. Controle de qualidade de comprimidos efervescentes de vitamina c disponíveis em farmácias do sul de Santa Catarina. 2012. Disponível em URL:<<http://www.pontociencia.org.br/experimentos/visualizar/velocidade-de-reacao-com-comprimidos-efervescentes/1040>> Acesso em: 15 jul 2016.

THOMPSON, J. E. **A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

YANO, H.M. et al. Problematização de rotulagem em produtos farmacêuticos manipulados de acordo com a legislação vigente. **BEPA, Bol. Epidemiol. Paul. (Online)**, São Paulo, v.8, n.88, 2011.