

Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina

Stela PISSATTO *, Johannes N. do PRADO, Elayne C. de MORAIS,
Talize FOPPA, Fábio S. MURAKAMI, & Marcos A. S. SILVA

Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Federal de Santa Catarina.
Campus Universitário Trindade, bloco K, 3o andar, Florianópolis, SC 88040-900.

RESUMO. Este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de fluoxetina provenientes de três diferentes farmácias magistrais, comparando-as com o medicamento distribuído pelo SUS (Sistema Único de Saúde - Brasil) e o medicamento referência. Os parâmetros utilizados foram: variação de peso, doseamento e uniformidade de conteúdo. Para tanto foi necessário desenvolvimento e validação de metodologia por cromatografia líquida de alta eficiência. As formulações apresentaram-se dentro dos limites preconizados para as análises de variação de peso e teor de substância ativa. Entretanto, em relação à uniformidade de conteúdo, as formulações magistrais apresentaram-se fora dos limites especificados.

SUMMARY. "Evaluation of Quality of Fluoxetine Hydrochloride Capsules". The aim of the present work is to evaluate the quality of capsules of fluoxetine obtained from three different compounding pharmacies, comparing them with the drugs available by SUS (Unified Health System of Brazil) and the reference laboratory. The parameters used were: weight variation, assay and uniformity of dosage units. An analytical high pressure liquid chromatographic method was developed and validated. The results approved the formulations for the analyses of weight variation and dosage. However, the formulations was reproved for the analysis of uniformity of dosage units.

INTRODUÇÃO

A fluoxetina (Fig. 1) é um potente e seletivo inibidor da recaptação de serotonina amplamente empregada no tratamento da depressão. É efetiva no tratamento da doença compulsiva-obsessiva, bulimia nervosa, doença disfórica pré-menstrual, doença do pânico, distímia e, ainda, ansiedade, manifestações clínicas da depressão. Também tem sido indicada para o tratamento da anorexia nervosa com algum sucesso, no entan-

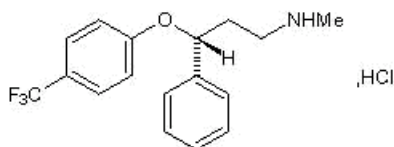


Figura 1. Estrutura química da Fluoxetina (N-metil - γ -[4-(trifluorometil)fenoxil]benzenopropanamina)

to, a eficácia e segurança dos ISRSs têm sido questionadas ¹⁻³.

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 340 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de uma doença chamada depressão, considerada o mais comum dos distúrbios afetivos. Destes, aproximadamente 10 milhões trata-se de brasileiros ⁴.

Diante do elevado consumo deste medicamento e alto custo de sua forma industrializada, as farmácias de manipulação vêm ocupando um grande espaço na sua comercialização, assim como de outros medicamentos, ocasionando um crescimento de 72% do setor nos últimos cinco anos, respondendo por 9% de todo o mercado de medicamentos brasileiros ⁵.

Apesar das possíveis vantagens que o medicamento manipulado oferece, são inúmeros os obstáculos que dificultam esse crescimento do

PALAVRAS CHAVE: fluoxetina, manipulação, qualidade.

KEY WORDS: Fluoxetine, Manipulation, Quality

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: stela.pissatto@gmail.com

setor, dentre eles a falta de credibilidade do produto pela ausência de controle de qualidade rígido das matérias primas e produtos acabados, ausência de controle do processo de produção e sua reprodutibilidade ⁶.

A preocupação com a qualidade de medicamentos manipulados fez despertar a importância de um controle mais eficaz no desenvolvimento de formulações magistrais, buscando garantir as boas práticas de fabricação no processo, já que no setor de manipulação nem toda a metodologia de produção é padronizada.

Assim, este trabalho busca desenvolver o estudo da qualidade do produto acabado provenientes de três diferentes farmácias magistrais. As mesmas foram selecionadas tendo como base a cidade de Florianópolis e critérios econômicos (custo), comparando-as com o medicamento distribuído pelo SUS e o medicamento referência.

Para o presente trabalho houve a necessidade de desenvolver e validar uma metodologia de análise para determinação de fluoxetina em cápsulas. Os parâmetros analisados foram: especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão, robustez, respeitando o preconizado nas literaturas ⁷⁻¹⁰.

A análise das cápsulas foi realizada através de métodos preconizados na literatura específica, Farmacopéia Brasileira IV ¹¹ e Farmacopéia Americana ²⁶ ¹². Dentre os métodos preconizados e aplicáveis às cápsulas, foram realizados: determinação da variação de peso, determinação do teor de fluoxetina e uniformidade de conteúdo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Substâncias químicas e reagentes

Foram utilizados cloridrato de fluoxetina como padrão secundário (Galena®), cápsulas de fluoxetina de 20 mg do medicamento referência, cápsulas distribuídas pelo SUS (Sistema Único de Saúde) e três diferentes amostras de cápsulas manipuladas, fosfato potássio monobásico (Nuclear®), hidróxido de sódio (Nuclear®), ácido perclórico (Merck®) e água purificada (mili-Q®). Os demais reagentes como metanol e acetonitrila (Vetec®) apresentam grau espectroscópico.

Condições cromatográficas

Utilizou-se cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) da Shimadzu constituído de fracionador FRC-10A, de bomba LC-10AD, detector

UV-VIS modelo SPD-10AVP gerenciado pelo controlador SCL-10AVP.

Empregou-se uma coluna RP C18A Merck, 150 mm de comprimento com 4,6 mm de diâmetro interno e tamanho de partícula 5 µm, associada a uma pré coluna de 20 mm de comprimento por 2 mm de diâmetro interno as quais foram mantidas a 40 °C. A fase móvel foi constituída de acetonitrila, tampão fosfato pH 3,0 (1:1v/v) de acordo com metodologia proposta por Merck KgaA ¹³. O fluxo do eluente foi de 1 mL/min. O volume de amostra injetado foi de 20 µL. A detecção foi realizada por UV/vis em comprimento de onda de 226 nm.

Preparação da amostra

Para a extração do princípio ativo das cápsulas, retirou-se o conteúdo das mesmas e homogeneizou-se. A massa equivalente ao conteúdo médio de uma unidade de cada formulação de cloridrato de fluoxetina foi transferida para um tubo de ensaio adicionando-se 10 mL de fase móvel. As amostras foram levadas ao ultra-som e, posteriormente, foram centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm a fim de retirar os excipientes insolúveis.

Foi transferida para um balão volumétrico de 25 mL um volume do sobrenadante com intuito de obter uma solução de concentração teórica com 20 µg/mL. As preparações referentes a cada formulação foram analisadas em triplicata.

Seleção das amostras

A seleção das amostras de cloridrato de fluoxetina 20 mg baseou-se em critérios geográficos e econômicos. Inicialmente determinou-se que a tomada das amostras seria realizada na cidade de Florianópolis. Mediante a listagem das farmácias de manipulação localizadas nesta cidade, cedida pelo Conselho Regional de Farmácia ¹⁴, foram realizadas tomadas de preços referentes a sessenta cápsulas de cloridrato de fluoxetina 20 mg.

Através da pesquisa realizada, selecionaram-se as farmácias de manipulação que ofereciam medicamentos com o menor preço (Formulação A), preço intermediário (Formulação B) e maior preço (Formulação C).

Além da análise de produtos manipulados, também foi procedida a análise de uma especialidade farmacêutica (Formulação D) de distribuição gratuita efetuada pelo SUS da localidade. Para complementar o estudo também foi analisado o medicamento de referência, denominado para os fins de análise como Formulação E.

Análise da qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina

Determinação da variação do peso

A determinação da variação do peso foi realizada de acordo com o preconizado pela Farmacopéia Brasileira IV ¹¹. O critério de aceitação para cápsulas contendo até 300 mg de fluoxetina é de uma variação de até $\pm 10,0\%$ em relação ao peso médio.

Uniformidade de conteúdo

A determinação de uniformidade de conteúdo foi realizada segundo o preconizado pela Farmacopéia Americana 26 ¹², procedendo-se a extração da fluoxetina de acordo ao descrito anteriormente. Segundo a literatura, o critério de aceitação para uniformidade de conteúdo de cápsulas de cloridrato de fluoxetina, é que estas contenham entre 90% a 110% de base livre do valor declarado, não podendo apresentar nenhuma cápsula fora destes limites.

Determinação do teor de fluoxetina nas formulações

Para o doseamento das formulações utilizou-se cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE), utilizando fase móvel tampão fosfato pH 3 - acetonitrila (50:50, v/v) eluída em uma razão de 1 mL/min. O volume de amostra injetado foi de 20 μ L com detecção em UV/vis 226 nm. A metodologia analítica proposta foi previamente validada conforme descrito anteriormente. O doseamento foi realizado conforme metodologia descrita na USP 26 ¹² para cápsulas de cloridrato de fluoxetina. A curva de calibração foi construída utilizando-se cinco pontos de concentrações conhecidas sendo 5 μ g/mL, 10 μ g/mL, 15 μ g/mL, 20 μ g/mL e 30 μ g/mL, a qual foi utilizada para a determinação do teor de fluoxetina. O critério de aceitação segundo a USP 26 (2003) ¹² para o doseamento de cápsulas de cloridrato de fluoxetina, é que estas contenham entre 90% a 110% de base livre do valor declarado.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Determinação da variação do peso

A determinação da variação do peso foi realizada de acordo com o preconizado pela Farmacopéia Brasileira IV ¹¹, através da pesagem individual de 20 cápsulas, onde as formulações apresentaram-se dentro dos limites superior e inferior determinados, exceto a formulação B a qual apresentou duas unidades fora dos limites permitidos. No entanto, segundo a literatura, se

uma ou mais cápsulas estiverem fora dos limites indicados, deve-se pesar individualmente 20 unidades, remover o conteúdo de cada uma e pesar novamente. Destas pode-se tolerar no máximo duas unidades fora dos limites especificados, não excedendo o dobro das porcentagens indicadas, o que ocorreu com a formulação B, desta forma todas as formulações analisadas foram aprovadas com relação à determinação da variação do peso, demonstrando homogeneidade no processo de encapsulação (Tabela 1).

Formulação	Média	Desvio Padrão	C V
A	0,1489	0,00461	3,09%
B	0,1331	0,01086	8,16%
B*	0,0947	0,00677	7,15%
C	0,2314	0,00759	3,28 %
D	0,2795	0,00702	2,51 %
E	0,2789	0,00461	1,65%

Tabela 1. Determinação da Variação do Peso de Cápsulas de fluoxetina.

* Ensaio complementar da Determinação do Peso Médio de Cápsulas da Formulação B.

Validação da metodologia analítica

A metodologia analítica foi validada através dos parâmetros de linearidade ($r^2 = 0,9999$), intervalo (80-110%), exatidão (CV: $98,94 \pm 0,0363\%$), especificidade, precisão (CV: $(1,5274 \pm 0,6736)\%$) e limite de detecção (78 ng/mL) do método, o qual demonstrou ser adequado para a análise do teor de fluoxetina.

Uniformidade de conteúdo

Segundo o critério de aceitação para cápsulas de cloridrato de fluoxetina, de 90% a 110% do valor declarado de base livre, todas as formulações magistrais foram reprovadas, estando apenas as industriais de acordo com o especificado na literatura (Tabela 2).

Segundo Brandão *et al.* ¹⁵, o processo de produção por nivelamento de superfície constitui-se no principal método de preparo de cápsulas em farmácias magistrais, sendo este geralmente adotado por ser mais acessível financeiramente, entretanto, pode resultar em perdas na produção, levando a uma provável falta de uniformidade do conteúdo.

O fato mostrou-se nítido neste ensaio de uniformidade de conteúdo, já que a variação entre as cápsulas de uma mesma formulação apresentou-se elevada, ocasionando a reprovação de to-

Amostra	Formulação A		Formulação B		Formulação C		Formulação D		Formulação E	
	Teor (mg)	Teor (%)	Teor (mg)	Teor (%)	Teor (mg)	Teor (%)	Teor (mg)	Teor (%)	Teor (mg)	Teor (%)
1	17,84	89,20	22,42	112,11	20,41	102,05	18,02	90,09	20,67	103,35
2	18,85	94,23	19,80	99,01	18,72	93,58	18,49	92,43	20,15	100,76
3	18,68	93,38	20,38	101,90	17,84	89,22	18,16	90,82	20,00	100,00
4	19,13	95,65	19,62	98,08	17,65	88,24	19,02	95,12	20,82	104,13
5	17,52	87,60	20,48	102,38	19,17	95,87	18,64	93,20	21,35	106,75
6	19,35	96,76	19,77	98,87	18,55	92,74	18,55	92,76	21,62	108,12
7	17,51	87,55	20,00	100,00	18,45	92,23	18,04	90,20	20,52	102,60
8	18,50	92,50	22,63	113,13	21,85	109,27	18,99	94,94	21,46	107,29
9	19,09	95,45	19,27	96,37	17,67	88,34	19,13	95,65	19,41	97,04
10	18,58	92,89	20,29	101,47	20,56	102,80	18,92	94,61	21,22	106,09
	Média (mg) ± dp =	C V = 3,6053	Média (mg) ± dp =	C V = 5,5959	Média (mg) ± dp =	C V = 7,4225	Média (mg) ± dp =	C V = 2,2499	Média (mg) ± dp =	C V = 3,4588
	18,50 ± 0,6671		20,47 ± 1,1453		19,22 ± 1,6276		18,60 ± 0,4184		20,72 ± 0,7167	

Tabela 2. Determinação da uniformidade de conteúdo de cápsulas de fluoxetina.

das as formulações magistrais analisadas, o que sugere uma deficiência no processo primário de produção. Fato este, que pode ser revertido a partir da escolha do excipiente correto, com boas propriedades de fluxo, determinando consideravelmente a uniformidade de conteúdo, gerando, dessa forma, um empacotamento reprodutível.

Outro fator determinante para uma boa prática de fabricação seria um adequado processo de mistura e homogeneização, que é, por sua vez, também dependente do adjuvante selecionado^{16,17}. Para a garantia da qualidade, no entanto, faz-se necessária a validação da metodologia a ser empregada a fim de caracterizar e demonstrar eficiência de todas as etapas da cadeia produtiva.

O que se vê normalmente entre as farmácias magistrais, é uma deficiência na validação e a padronização dos processos de mistura bem como na utilização de excipientes¹⁸, os quais, algumas vezes, são tidos como adjuvantes gerais, não havendo uma especificação em relação à determinada matéria-prima. Isso faz com que cada estabelecimento magistral tenha a sua formulação, obtendo assim, propriedades biofarmacotécnicas diferentes para o mesmo medicamento, o que pode não garantir uma reprodutibilidade entre os produtos. Como consequência, o usuário final fica exposto ao risco dos erros não detectados durante o processo de produção do medicamento.

Com os resultados obtidos para a uniformidade de conteúdo das formulações industrializa-

das, formulações “D” e “E”, ambas apresentaram reprodutibilidade, evidenciando de forma conclusiva a diferença que existe entre o processo magistral e industrial em todos os passos de produção, garantindo uma mistura correta e encapsulação uniforme. A Formulação D apresentou-se dentro dos limites especificados pela literatura, tanto no teor de substância ativa quanto na uniformidade de conteúdo, porém, mostrou estar no limite extremo para sua aprovação.

Determinação do teor de fluoxetina nas formulações

O doseamento das formulações foi realizado mediante a utilização do método previamente validado. As preparações referentes a cada formulação foram analisadas em triplicata por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Os resultados obtidos com o doseamento podem ser observados na Tabela 3.

Sabendo-se que o doseamento das formulações é feito a partir de uma prévia homogeneização do conteúdo de cápsulas, o que contempla uma porção representativa da amostra, o teor se apresentou adequado em todas as formulações, tanto magistrais quanto industriais.

No entanto, as análises da concentração da substância ativa das formulações magistrais demonstraram melhores resultados em comparação ao teste de uniformidade de conteúdo, por ser tomada uma quantidade representativa proveniente de uma mistura, não uma análise individual.

Formulações	Teor de Fluoxetina em Cápsulas		
	(mg)	(%)	(x ± s) (mg)
A	19,29	96,45	19,28 ± 0,0102
	19,28	96,40	
	19,27	96,35	
B	19,62	98,10	19,63 ± 0,0229
	19,61	98,05	
	19,65	98,25	
C	19,22	96,10	19,31 ± 0,0888
	19,40	97,00	
	19,32	96,60	
D	19,06	95,30	19,08 ± 0,0666
	19,15	95,75	
	19,02	95,10	
E	21,63	108,15	21,67 ± 0,0352
	21,69	108,45	
	21,69	108,45	

Tabela 3. Doseamento de fluoxetina por CLAE.

CONCLUSÕES

As formulações magistrais e industriais mostraram-se dentro dos limites preconizados para as análises de variação de peso e teor de substância ativa. No entanto, a uniformidade de

conteúdo se mostrou decisiva para a qualidade das formulações magistrais em relação às formulações industriais analisadas, já que se mostraram fora dos limites especificados na literatura.

A hipótese levantada sobre a influência do critério econômico na qualidade do produto manipulado foi nula, já que todas as formulações foram reprovadas nos mesmos quesitos analisados, evidenciando que a disparidade de preços não foi fator determinante da qualidade, o que leva a concluir que se trata de uma questão econômica interna do estabelecimento, alterando e elevando a margem de lucro.

Portanto, na avaliação geral, as três formulações magistrais analisadas foram reprovadas, enquanto as duas formulações industrializadas apresentaram-se dentro dos limites preconizados. Estes resultados apontam para a necessidade de revisão dos procedimentos de manipulação, que envolvem análise de matéria-primas, pesagem, processo de mistura, encapsulação e armazenamento de formulações magistrais, visando obter produtos com qualidade, garantindo a eficácia e segurança do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cordioli, A.V. (2005) *“Psicofármacos: consulta rápida”*, Artmed, Porto Alegre, 3ed., págs 136-41.
- Sweetman, S.C (2002) *Martindale: The Extra Pharmacopeia*, Royal Pharmaceutical Society, London, 33 ed., págs 284-9.
- Lacy, C.F., L.L. Armstrong, M.P., Goldman & L.L. Lance (2004) *Drug Information Handbook*, Lexi-Comp Inc, Hudson, 12ed., págs 623-5.
- Trivedi, J.K., S. Dharma & R. Tandon, (2004) *J. Indian Med. Assoc.* **102**: 557-8, 561.
- Cabral Filho, A.M. *Manipulados com mais qualidade*. Disponível em: <<http://www.anfarmag.com.br>>. Acesso em: 22 outubro 2005.
- Ferreira, A.O. (2002) *“Guia Prático da Farmácia Magistral”*, Oesp Gráfica, Juiz de Fora, 2ed, págs 1-86, 440-53.
- Brasil (2003) Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução - RDC nº 899.
- Brasil (2005) Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Consulta Pública nº 31.
- ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1994) ICH Q2A. Disponível em: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. Acesso em: 26 de setembro de 2005.
- ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (1996). ICH Q2B. Disponível em: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. Acesso em: 26 de setembro de 2005.
- Farmacopeia Brasileira (2000) 4ed. São Paulo: Atheneu, vol. 1.
- The United States Pharmacopéa. (2003) 26ed, Rockville: United States Pharmacopoeial Convention.
- Merck KgaA (1998) *Applications Products IU - PAC Tips*. Darmstadt, Germany: Merck. CD-ROM version.
- Conselho Regional de Farmácia de Santa Catarina (2005) *Listagem de Farmácias de Manipulação de Florianópolis*.
- Brandão, A. (2005) *Revista Pharmacia Brasileira*, março/abril/maio: 4-7.
- Allen, L.V.Jr., Popovich, N.G. & Ansel, H.C. (2005) *“Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems”*. Philadelphia, Lippincott Williams e Wilkins, 8ed, págs. 204-26.
- Jones, B. (2005) In: Aulton, E.M. *“Delineamento de Formas Farmacêuticas”*. Artmed, Porto Alegre, 2ed. págs. 453 - 465.
- Carazzatto, P.R.A.N.R. (1998) *Revista Racine* **47**: 51-2.